FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

# THÈSE

N° 159

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GEORGES VEXENAT

Né au Mont-Dore, le 23 Août 1903

Ancien Externe des Hôpitaux

# LA BRONCHE ISOLÉE

## RECHERCHES

DE

## Physiologie et d'Hydrologie expérimentale

*Président :* M. MAURICE VILLARET, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1929

# THESE

POUR

## LE DOCTORAT EN MÉDECINE

V . 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1929

# THÈSE

N° .....

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GEORGES VEXENAT

Né au Mont-Dore, le 23 Août 1903

Ancien Externe des Hôpitaux

# LA BRONCHE ISOLÉE

## RECHERCHES

DE

## Physiologie et d'Hydrologie expérimentale

*Président :* M. MAURICE VILLARET, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1929

LE DOYEN. . . . . M. ROGER.

## I. — PROFESSEURS

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | ROUVIERE. |
| Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentle | CUNÉO. |
| Physiologie | ROGER |
| Physique médicale | STROHL. |
| Chimie médicale | DESGREZ. |
| Bactériologie | LEMIERRE. |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale | BRUMPT. |
| Pathologie et thérapeutique générales | Marcel LABBÉ. |
| Pathologie médicale | SICARD. |
| Pathologie chirurgicale | LECÉNE. |
| Anatomie pathologique | ROUSSY. |
| Histologie | CHAMPY. |
| Pharmacologie et matière médicale | TIFFENEAU. |
| Hydrologie, thérapeutique et climatologie | M. VILLARET. |
| Thérapeutique | LŒPER. |
| Hygiène | TANON. |
| Médecine légale | BALTHAZARD. |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | MÉNÉTRIER. |
| Pathologie expérimentale et comparée | RATHERY. |
| | CARNOT. |
| Clinique médicale | BEZANÇON. ACHARD. WIDAL. |
| Hygiène et clinique de la première enfance | LAREBOULLET. |
| Clinique des maladies des enfants | NOBÉCOURT. |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale | H. CLAUDE. |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | GOUGEROT. |
| Clinique des maladies du système nerveux | GUILLAIN. |
| Clinique des maladies infectieuses | TEISSIER. |
| Clinique de la tuberculose | Léon BERNARD |
| Clinique chirurgicale | DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET. |
| Clinique ophtalmologique | TERRIEN. |
| Clinique urologique | LEGUEU. |
| Clinique d'accouchements | COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN. |
| Clinique gynécologique | J.-L. FAURE. |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | OMBRÉDANNE. |
| Clinique thérapeutique médicale | VAQUEZ. |
| Clinique oto-rhino-laryngologique | SEBILEAU. |
| Clinique thérapeutique chirurgicale | Pierre DUVAL. |
| Clinique propédeutique | SERGENT. |
| Professeur sans chaire | RRANCA. |

## II. — AGRÉGES EN EXERCICE

| MM. | |
|---|---|
| ABRAMI | Pathologie médicale. |
| ALAJOUANINE | Neurologie et psychiatrie. |
| AUBERTIN | Pathologie médicale. |
| BASSET | Pathologie chirurgicale. |
| BAUDOUIN | Pathologie médicale. |
| BINET | Physiologie. |
| BLANCHETIÈRE | Chimie biologique. |
| BROCQ | Pathologie chirurgicale. |
| BRULÉ | Pathologie médicale. |
| CADENAT | Pathologie chirurgicale. |
| CHABROL | Pathologie médicale. |
| CHIRAY | Pathologie médicale. |
| CLERC | Pathologie médicale. |
| DEBRÉ | Hygiène. |
| DOGNON | Physique. |
| DONZELOT | Pathologie médicale. |
| DUVOIR | Médecine légale. |
| ÉCALLE | Obstétrique. |
| FIESSINGER | Pathologie médicale. |
| GARNIER | Pathologie expérimentale. |
| GATELLIER | Pathologie chirurgicale. |
| GIROUD | Histologie. |
| HARVIER | Pathologie médicale. |
| HEITZ-BOYER | Urologie. |
| HOVELACQUE | Anatomie. |
| HUTINEL | Pathologie médicale |

| MM. | |
|---|---|
| JOYEUX | Parasitologie. |
| LABBÉ (Henri) | Chimie biologique. |
| LARDENNOIS | Pathologie chirurgicale. |
| LEMAITRE | Oto-rhino-laryngie. |
| LEROUX | Anatomie pathologique. |
| LÉVY SOLAL | Obstétrique. |
| LHERMITTE | Pathologie mentale. |
| LIAN | Pathologie médicale. |
| MATHIEU | Pathologie chirurgicale. |
| METZGER | Obstétrique. |
| MONDOR | Pathologie chirurgicale |
| MOURE | Pathologie chirurgicale. |
| MULON | Histologie. |
| OBERLING | Anatomie pathologique. |
| OLIVIER | Anatomie. |
| PHILIBERT | Bactériologie. |
| QUÉNU | Pathologie chirurgicale. |
| RICHET Fils | Physiologie. |
| SÉZARY | Dermatologie et syphiligraphie. |
| VALLERY-RADOT (Pasteur) | Pathologie médicale. |
| VAUDESCAL | Obstétrique. |
| VELTER | Ophtalmolcgie. |
| VERNE | Histologie. |

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

### pour le service des examens

| MM. | |
|---|---|
| BUSQUET | Pharmacologie. |
| GUÉNIOT | Obstétrique. |
| LEQUEUX | Obstétrique. |

| MM. | |
|---|---|
| NEVEU-LEMAIRE | Parasitologie. |
| RETTERER | Histologie. |
| ZIMMERN | Physique. |

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur Maurice VILLARET

Professeur d'Hydrologie et de Climatologie thérapeutique a la Faculté de Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a fait le grand honneur d'en accepter la présidence.*

A LA MÉMOIRE DE MON MAITRE

M. le Docteur BILLARD

Professeur de physiologie a l'Ecole de Médecine
de Clermont-Ferrand

## A MES MAITRES A CLERMONT-FERRAND

M. le Professeur CASTAIGNE.
M. le Docteur BUY.
M. le Docteur MERLE.
M. le Docteur PATURET.

## A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

*Stage :*

M. le Docteur BABONNEIX.
M. le Professeur agrégé DEBRÉ.

*Externat :*

M. le Professeur Pierre DUVAL.
M. le Docteur LE MÉE.

## A MES AUTRES MAITRES

M. le Docteur LAUBRY.
M. le Docteur LE LORIER.

## A M. L. JUSTIN-BESANÇON

Chef du Laboratoire d'Hydrologie
et de Climatologie thérapeutique
de la Faculté de Médecine de Paris

# Avant-Propos .

Jusqu'ici, en France, aucune étude physiologique ou pharmaco-dynamique n'a été faite sur le muscle bronchique isolé in vitro. La technique très délicate étudiée par Trendelenburg a été mise au point en 1921 par deux auteurs américains Macht et Ting. Depuis, cette étude sur les médicaments capables de relâcher le muscle bronchique isolé n'a pas été complétée. Il nous a paru intéressant de voir comment agissent in vitro les médicaments nouveaux préconisés pour le traitement de la crise d'asthme et aussi quelle était l'action des eaux minérales de nos stations thermales spécialisées avec succès dans le traitement de cette maladie, Le Mont-Dore en particulier.

Dans cette étude expérimentale, nous fûmes encouragés par la bienveillante attention de M. le Professeur Villaret, qui nous réserva le meilleur accueil au laboratoire d'Hydrologie et de Climatologie de la Faculté. Les expériences furent faites sous la direction et avec la collaboration éclairée de M. L. Justin-Besançon, chef du Laboratoire d'hydrologie. Nous leur adressons nos vifs remerciements.

CHAPITRE I

# Historique

Pendant longtemps, les cliniciens ont employé un grand nombre de médicaments pour soulager le spasme bronchique ou asthme vrai. Après examen de la littérature pharmacologique traitant ce sujet, on ne voit pas très clairement comment la majorité de ces drogues exercent un effet de soulagement dans cet état. Avant Macht on n'avait pas encore établi s'il y a action sur le cerveau, sur le sang, s'il se produit une dilatation des bronches ou quelque autre processus. De nombreux auteurs se sont efforcés de déterminer l'action d'un certain nombre de remèdes dits antispasmodiques ou anti-asthmatiques sur les bronches elles-mêmes.

**Procédés d'exploration.**

Parmi les premières études pharmacodynamiques sur la réaction des bronches aux médicaments, il faut citer celles de François Franck (26), qui enregistra les fluctuations de la pression endopleurale, La-

zarus (65) qui étudia les changements de volume du poumon, Beer (10) et Einthoven (23) qui mesurèrent à l'aide d'un manomètre les variations de la pression d'air intratrachéale. Ce sujet compliqué fut repris d'une manière plus étendue par des auteurs plus récents et l'on peut classer d'une façon satisfaisante les diverses méthodes employées.

En premier lieu, il faut citer Dixon et Brodie (21) qui firent des expériences oncométriques sur les poumons ; des études oncométriques ou pléthysmographiques semblables furent rapportées par De Gamrat (29), Prévost et Saloz (101), Golla et Symes (30). La méthode endopleurale fut de nouveau reprise par Jackson (51) ; enfin, Bachr et Pick (4) étudièrent ce sujet par l'injection des poumons.

En 1912, Trendelenburg (114) et Titone (112) reprirent ces études par le procédé nouveau de la bronche isolée. Ils se heurtèrent à de nombreuses difficultés de technique, aussi leurs résultats ont-ils été souvent entachés d'erreurs. Cependant, ce sont eux qui, les premiers, ont réalisé une étude du muscle bronchique in vitro.

Deux auteurs américains Macht et Ting (82) ont repris cette étude, ils en ont corrigé la technique et en 1921 ils ont publié les résultats de leurs nombreuses expérimentations. Cette méthode de la bronche isolée que l'on pourrait appeler *méthode directe* par opposition avec tous les autres moyens d'études, cliniques, physiologiques ou radiologiques (*méthodes indirectes*) offre l'avantage d'éliminer toutes

les réactions accessoires des médicaments essayés, sur les vaisseaux et muscles respiratoires, supprimant aussi les réactions plus ou moins modificatrices des autres organes du corps entier.

Après les travaux de CC. Macklin (83) sur les modifications de calibre des bronches pendant la respiration, mesurées par la radioscopie, on a pensé que l'on pourrait étudier aussi les modifications, constriction ou relâchement, produits par les médicaments.

Mais la radioscopie, somme toute, ne donne pas de conclusions définitives. L'ombre des bronches à l'état normal et sans préparation préalable est trop vague pour qu'on puisse étudier ses changements de largeur sur l'écran fluorescent et ses contours sont ordinairement très flous, même sur les plaques ou les films les meilleurs.

Cependant, Macklin avait réussi en choisissant un sujet favorable et en employant une technique appropriée, à prendre des films radiographiques sur lesquels les contours des bronches étaient distincts dans quelques régions limitées.

En prenant ainsi deux films sur le même sujet, de façon à montrer les phases extrêmes d'expiration maxima et d'inspiration maxima (films pris immédiatement l'un après l'autre sur un sujet ayant exactement gardé la même position) et en comparant ces films, les grandes bronches dans la région de la racine apparurent beaucoup plus larges au moment de l'inspiration qu'à celui de l'expiration. Ceci était

plus clair pour le côté gauche que pour le côté droit. Naturellement, même dans ces circonstances favorables, la plupart des contours bronchiques restaient trop vagues pour qu'on puisse étudier leurs changements de largeur.

Les contractions ou relâchements produits par les médicaments sont trop faibles pour être observés ainsi d'une façon exacte, même si l'on essaye de rendre le contour intérieur bronchique plus net sur l'écran par insufflation de poudre radio-opaque ou d'huile iodée.

Une autre méthode susceptible de donner des résultats serait la bronchoscopie sur l'animal, après l'absorption des médicaments à étudier. Le bronchoscope a donné en effet des résultats très positifs sur les mouvements respiratoires des bronches. L'objection que ces dernières peuvent être altérées par la présence d'un tube rigide n'a probablement que peu de valeur.

A la vérité, la région qu'on peut embrasser dans une seule observation est très limitée, mais dans son ensemble une très grande partie de l'arbre bronchique peut être progressivement explorée par des examens successifs. Dans les mains de Fetcher Ingals (46) et de Chevalier Jackson (48, 49), cet instrument a été particulièrement utile et ce dernier auteur affirme que les seules données irréfutables sur les changements de largeur des bronches dans les mouvements respiratoires ont été obtenues par l'observation directe de ces mouvements au moyen du bron-

choscope. On a nettement établi que dans toute la portion du tractus respiratoire qu'on a pu ainsi inspecter (la trachée, les bronches principales et leurs branches les plus grandes) il y a une dilatation inspiratoire et un rétrécissement expiratoire. L'auteur a observé des mouvements de ce type, très accentués chez le chien. On peut même voir que l'inspiration dilatatoire est associée à l'allongement et le rétrécissement expiratoire au raccourcissement.

Jusqu'ici les résultats pharmacodynamiques obtenus par cette méthode ne sont pas très nombreux, cependant son intérêt semble assez considérable.

Malheureusement, on ne peut pas inspecter au bronchoscope les portions les plus fines des conduits aériens, et ni les rayons X, ni la méthode directe ne peuvent nous donner aucun renseignement sur les changements de calibre du muscle bronchique de ces régions. Cependant, nous savons que la structure générale des petites bronches et des bronchioles est essentiellement la même que celle des bronches de grand calibre ; et de plus, le muscle, spécialement dans les bronchioles les plus petites, est proportionnellement plus dense que dans les grands conduits. Nous sommes donc autorisés à conclure que les petites branches de l'arbre respiratoire se conduisent de la même façon que les grandes et même nous pouvons nous attendre à une action musculaire relativement plus forte.

Les méthodes indirectes qui nous fournissent des renseignements les plus complets sur les modifica-

tions du muscle bronchique dans son ensemble sont encore la clinique et l'expérimentation pharmacodynamique sur l'animal entier, mais elles ne permettent pas d'éliminer les modifications produites par les réactions des différents organes.

Grâce à toutes ces méthodes on a pu étudier l'action sur le muscle bronchique d'une multitude de produits et de médicaments. Charles Clifford Macklin (84) dans une revue générale sur le muscle bronchique parue tout dernièrement rapporte, en les classant, les résultats obtenus jusqu'ici par tous les chercheurs.

**Résultats :**

Voici la classification qu'il propose :

Ces produits se répartissent en deux classes : les constricteurs et les dilatateurs. Ensuite on peut encore les subdiviser selon les organes sur lesquels ils agissent : ainsi parmi les broncho-constricteurs on distingue : 1° ceux qui excitent les terminaisons du vague dans le muscle ; 2° ceux qui agissent directement sur le muscle ; 3° ceux qui inhibent le sympathique ; 4° ceux qui ont une action centrale ; 5° ceux dont on ignore le lieu d'activité.

A. Constricteurs. — Les substances qui appartiennent à la première classe, c'est-à-dire celles qui excitent le vague comprennent les poisons suivants : la muscarine (21, 33, 58, 81, 82, 91, 114, 115) ; l'arécoline (53, 55, 114, 115) ; la physostig-

mine (21, 82, 91, 100), quoiqu'on ait prétendu que ce poison était inactif sur les bronches isolées de la vache et qu'il déterminait une décharge d'adrénaline (108), action qui devrait contrarier sa force de constricteur ; la digitaline (21, 116), la neurine (21) ; l'aspidiospermine (21), quoiqu'on ait prétendu celle-ci inactive (17) ; le chlorure de tétramonium (50) ; le vanadium (50) ; l'éther éthylique de la choline et les éthers choliniques des acides acétiques, nitreux et nitriques (20).

La seconde classe, celle qui agit directement sur la cellule musculaire, comprend le chlorure de baryum (21, 82, 96, 97, 116) ; les sels de vanadium (50), le bromure, ce dernier produit néanmoins un relâchement du muscle aux fortes doses (82) ; l'ergotoxine (19, 30), on a prétendu que cette dernière n'agit pas sur le muscle bronchique (96, 97), ni sur le muscle trachéal et qu'elle est surtout dilatatrice en agissant sur les surrénales et ensuite seulement constrictrice en agissant sur la cellule musculaire (52, 53, 55). La peptone (4, 39, 98, 116) dont l'action a été discutée (115) ; la vératine (21) qui l'a été également (32, 115) ; la quinine (52) ; l'atropine seulement après qu'elle a paralysé les terminaisons du vague (52) ; le pantopon et la nicotine (54), que certains affirment dilatateurs et non constricteurs (82) ; la monoacéthylmorphine, la néopine, la dionine, la méronine (54), la codéine (54, 75, 85) ; l'héroïne (54), dont on a nié (82) l'effet constricteur.

Dans la troisième classe, celle des substances qui contractent les bronches en inhibant les terminaisons sympathiques, nous avons l'ergotoxine (82).

A la quatrième classe celle qui agit centralement appartient l'acide carbonique (21, 23, 114, 115).

Dans la cinquième classe celle dont le point d'application est inconnu on trouve : le curare (30), le carbonate et le bicarbonate de soude (82), les acides (82) quoique l'ion hydrogène, d'après certains, détermine le relâchement musculaire (115). L'antipyrine (82), l'ergotoxine (100), la nicotine et l'imide (96, 97), les ions OH (115), qui à fortes doses produisent un relâchement (82) ; les chlorures à faible concentration relâchent le muscle, mais ils le contractent vigoureusement quand ils sont fortement concentrés (1, 8). Comme cette constriction ne cède ni à la morphine (7), ni à l'adrénaline (5), ni au calcium, à la quinine ou à l'atropine (6), il semble probable que les chlorures agissent directement sur le muscle. La constriction déterminée par les chlorures cède aux injections d'atropine (18), ou aux inhalations d'atropine (109, 110). L'extrait pituitaire entraîne une constriction mais son action est empêchée par l'atropine (28). Cette constriction, on l'a montré, serait due à la présence d'histamine à titre d'impureté dans l'extrait et non à l'extrait pituitaire lui-même (56, 61, 104).

L'acide acétique glacial, l'hydrochlorure d'éméthyne, l'or colloïdal, l'extrait pulmonaire, la lutéine, le lactate de calcium, le caramel, le sulfate de

cuivre et le kaolin (40) appartiennent à cette classe.

B. Dilatateurs. — Les poisons qui déterminent une dilatation des bronches se classent en sept groupes :

1° Ceux qui excitent les terminisons sympathiques.

2° Ceux qui inhibent le vague.

3° Ceux qui empoisonnent ou détruisent les cellules ganglionnaires.

4° Ceux qui agissent directement sur le muscle.

5° Ceux qui sont des poisons « à double action » c'est-à-dire ceux qui sont constricteurs, sauf lorsqu'il y a déjà une constriction antérieure, cas dans lequel ils deviennent dilatateurs.

6 Ceux qui contractent d'abord et relâchent ensuite.

7° Ceux dont le mode d'action est inconnu.

Les poisons de la première classe qui excitent les terminaisons sympathiques comprennent : l'adrénaline (4, 12, 32, 51, 57, 59, 82, 91, 94, 96, 97, 103, 116), parfois on a dit qu'elle était inefficace (21, 24) ; la cocaïne (4, 91, 115), on a dit aussi qu'elle était inefficace (52) ; la caféine (4, 91, 92, 93, 115), on a prétendu que son action pouvait être centrale (52) et qu'elle ne relâchait le muscle que s'il était préalablement fortement contracté (82). Le calcium 67, 98, 99, 103) ; l'hordeline, l'hydrastinine, le lodal (53, 55) ; l'épinine, le chlorure de choline, l'hydro-

chlorure de tryméthylamine, l'artérénol, l'homorénon (52), la bêtatétrahydronaphtylamine (95), l'éphédrine (2, 3, 15, 16, 70, 86, 87, 90, 113), les amines primaires et secondaires (9).

Ceux de la 2e classe, c'est-à-dire ceux qui paralysent les extrémités du vague sont : l'atropine (10, 13, 24, 23, 32, 44, 81, 82, 91, 96, 97, 100, 105, 114, 115) ; l'hyoscyamine, la scopolamine, le chloroforme (21, 82) ; l'éther (13, 21, 82, 105) ; la nicotine (13, 32, 115), et lobéline (22) ; la cocaïne et l'aconitine (60).

Ceux de la 3e classe qui agissent sur les cellules ganglionnaires sont : la lobéline dont on discute l'action (21, 82, 115) ; la gelsémine (82) ; la nicotine (21, 23, 82), action discutée également (115).

Dans la quatrième classe dont l'action porte directement sur les muscles se trouvent : la papavérine (75, 76, 81, 82, 92) ; l'hydrochlorure de tétrahydropapavéroline (63) ; la chélidonine (75, 76, 81, 82, 92) ; le pantopon (82) ; le benzoate de benzyle (78, 79, 82, 106, 117), dit inactif (85) ; l'alcool benzylique (79, 82) ; le nitrite benzylique (80, 82) ; le succinate benzylique (80) ; l'acétate benzylique (77, 82) ; les éthers benzyliques (77).

La 5e classe celle que Golla et Symes qualifient de « reversible » comprend : l'épinine, l'éthylamine, la méthylamine, l'apocodéine, l'isoamylamine et la tyramine (30), ces deux dernières agissent en excitant les surrénales et non pas en agissant sur le muscle ou les extrémités nerveuses (52). La tyramine

produit quelquefois de la constriction, quelquefois de la dilatation (111). L'adrénaline rentre dans cette classe (30, 31) et cela parce qu'elle excite soit le sympathique, soit le para-sympathique selon qu'au moment de son application c'est l'un ou l'autre des 2 systèmes qui a le seuil d'excitation le plus bas (41, 110).

Dans la 6e classe, celle des poisons qui contractent d'abord et relâchent ensuite, se trouvent : l'alcool, le nitrate de chloral, l'urétane (115), le chloroforme et l'éther (82), la nicotine (82), le curare et la morphine (21). L'action de la nicotine est très complexe et n'a pas encore été complètement expliquée (52), son effet dilatateur est probablement dû à ce qu'elle excite les surrénales (14, 52).

La classe 7, celle des broncho-dilatateurs dont le point d'application est ignoré, est très nombreuse. Là sont : l'urétane (27, 82, 85), l'iodure de sodium, le nitrite d'amyle, la diurétine (91), le nitrite de sodium (91, 96, 97), les alcalis fortement concentrés, la novocaïne, la stovaïne, l'alypine, l'holocaïne, l'eucaïne, la théophylline, la théobromine, la xanthine et l'hypoxantine, la guanine, l'adénine, l'ion potassium, l'acide carbonique, l'ion hydrogène, la strychnine, l'éméthine, la morphine, l'ion ammonium (115), la narcéïne, la narcotine (95, 76, 82) ; la cinnaméïne (81), l'ion nitrite, l'iodine (82), activité discutée (115), l'extrait tyroïdien (30), l'hydro-quinone (51), la cocaïne (4, 82, 91) effet discuté (52), la quinine (82, 115), l'acide cya-

nhydrique (21), la vératrine (96, 97), le sulfate de cuivre à fortes doses et le fer colloïdal (40), la nitroglycérine, la morphine, l'alcool, la nicotine (116).

Macklin (84), fait remarquer que dans les listes précédentes il y a des poisons : 1° dont le mode d'action est indiscuté ; 2° dont l'action spécifique est discutée ; 3° qui ont des activités différentes suivant les auteurs ; 4° qui sont prétendus dilatateurs par certains, constricteurs par d'autres, et inefficaces par d'autres encore. A la seconde classe appartiennent la physostigmine, l'ergotoxine, la thébaïne, la peptone, l'histamine, l'héroïne, la codéine dont l'activité constrictrice est discutée. Les poisons dont l'activité dilatatrice est également discutée sont : l'adrénaline, la cocaïne, la caféine, le benzoate de benzyle, l'épinine, l'ion nitrite.

A la 3° classe appartiennent le bromure, la quinine, le pantopon, la narcotine, le curare, l'ion H, l'ion hydroxyle.

A la 4° classe appartiennent la vératine, la morphine, la nicotine.

De nombreuses causes expliquent ces divergences apparentes. La concentration de l'ion hydrogène dans le poison (82), les quantités utilisées, la pureté du produit, les conditions physiologiques de la musculature des bronches (flaccicité ou tonus musculaire) ; l'action du poison utilisé sur les différents organes de l'économie qui réagissent ensuite à leur tour sur le muscle (par exemple : excitation des surrénales) ; l'espèce de l'animal employé,

l'usage de muscles intacts ou de muscles isolés et enfin les techniques suivies qui conditionnent l'effet du poison. Bien d'autres circonstances encore peuvent influer sur les résultats, de telle sorte qu'une même drogue peut avoir des effets différents.

Après avoir ainsi passé en revue les résultats obtenus par les divers auteurs au moyen de tous les procédés d'exploration dont on dispose, nous allons passer maintenant à l'étude plus spéciale de la méthode directe sur le muscle bronchique isolé et des résultats qu'elle a donnés par elle-même.

## Méthode Directe

### A. TECHNIQUE.

Macht et Ting (82) ont employé la méthode déjà décrite par Trendelenburg (115) et plus tard par d'autres expérimentateurs : c'est-à-dire l'usage des anneaux bronchiques. Mais alors que Trendelenburg se servait des organes du bœuf, ils firent leurs expériences avec des bronches de porc. Cet animal fut choisi surtout à cause de la facilité qu'avaient les auteurs d'obtenir dans de parfaites conditions un matériel frais, quelquefois une demi-heure après la mort de l'animal, l'abattoir étant situé à proximité du laboratoire. Aussitôt l'ani-

mal abattu, les poumons sont extirpés et ils prélèvent un fragment bronchique d'environ 1 cm. de diamètre qu'ils lavent dans la solution de Locke pour le débarrasser du mucus. La bronche est ensuite divisée en anneaux de 1,5 cm. de large, on ouvre ces anneaux pour enlever le cartilage par une dissection très soigneuse des couches très unies du muscle bronchique et de la muqueuse, on suspend les bandes ainsi obtenues dans une petite chambre vitrée remplie de 25 ou 30 cc. de solution de Locke chaude et oxygénée. On fixe un des bouts de la bande à une des extrémités de la cuve et l'on attache l'autre bout à la branche courte d'un levier dont la branche longue est arrangée de façon à écrire sur un kymographe qui se meut lentement. Ils immergent la petite chambre contenant la bande de bronche dans un bain d'eau dont la température est maintenue à 38°.

Pour l'étude de la réaction du muscle bronchique aux agents physiologiques ou pharmacologiques il est nécessaire, aussi bien dans le cas des bronches que dans celui des anneaux artériels, de vaincre la contraction tonique excessive qui se produit après la mort de l'animal. Pour cela on suspend un poids de 1 à 5 gr. à la branche longue du levier ; la préparation est ainsi étirée pendant 15 à 30 minutes. Ensuite on enlève le poids extenseur que l'on remplace par un poids très léger dit « poids d'ascension ». Ce poids doit être assez bien ajusté pour que le muscle bronchique écrive une ligne parfaitement

droite sur le kymographe. Ce point acquis, la préparation est prête pour l'étude.

On étudie l'action des médicaments par l'introduction directe dans la chambre où le muscle est suspendu, de solutions chaudes et bientôt après celui-ci répond par contraction ou relâchement suivant le cas.

## B. RÉSULTATS :

1. Considérations physiologiques. — Quand une préparation de bronche fraîche provenant d'un animal normal est suspendue suivant la méthode ci-dessus elle réagit vivement et promptement aux agents pharmacologiques. Mais avant d'étudier l'action des drogues sur le muscle bronchique on doit considérer quelques phénomènes préliminaires. D'abord, même après que la contraction post-mortem est vaincue par le poids extenseur, la préparation suspendue dans la solution chaude de Locke possède un tonus considérable ainsi que le prouve le relâchement musculaire produit sur les bronches par les drogues dilatatrices. Parfois Macht et Ting, eux-mêmes, ont noté des changements spontanés de tonus mais aucunement semblables à ceux observés par Einthoven, Dixon et Brodie.

Il ne faut pas confondre les changements spontanés de tonicité avec les contractions ou relâchements produits par les changements de températu-

re, car bien que les préparations bronchiques n'y soient pas aussi sensibles que les bandes de tissu intestinal ou utérin extirpés, ils affectent tout de même le muscle bronchique de façon très marquée. Une chaleur douce de 35 à 40° produit un relâchement mais de hautes températures produisent la contraction. Le refroidissement du muscle bronchique normal produit également une contraction.

Un autre facteur important est l'oxygène. Si l'on veut obtenir des résultats complètement satisfaisants dans un travail pharmacologique, la présence de l'oxygène doit être constante et continue. Mais plus importante peut-être encore que la température et l'oxygénation est la concentration en ions hydrogène de la solution de Locke ainsi que celles des drogues employées. Ce point n'a pas été étudié avec assez de soin par les premiers chercheurs. Il n'est pas d'une grande importance en ce qui concerne l'étude de quantités minimes de sels d'alcaloïdes ou autres principes actifs mais prend une importance considérable dans l'étude des effets des divers ions. Contrairement aux expériences de Trendelenburg, Macht et Ting ont trouvé que de petites doses d'acide produisent une contraction et que de fortes doses augmentent la contraction tuant finalement la préparation dans un état de contracture. Ainsi par exemple de petites doses d'acide chlorhydrique $\frac{N}{10}$ ajoutées à 25 cc. de solution de Locke produisent une contraction nette. Des doses progressives d'aci-

de chlorhydrique augmentent la contraction tuant finalement la préparation ainsi que le montre l'absence de relâchement après traitement par l'atropine.

L'effet de l'hydroxyde de sodium $\frac{N}{10}$ a été quelque peu différent bien que de petites doses de 0,25 dans 25 cc. de Locke produisent une contraction ; l'addition ultérieure d'ions hydroxyles produit un relâchement marqué et finalement la mort de la préparation.

Le carbonate de soude chimiquement pur à petites doses produit une contraction. Ainsi en partant de la solution de Locke à un pH de 7,6 l'addition de carbonate de soude produisit une contraction du muscle à 8,6. Le bicarbonate de soude chimiquement pur produisit exactement le même genre de contraction mais en ce cas il fallut 60 mmg. de la drogue.

Si l'on a bien contrôlé les changements physiologiques d'une bronche normale traitée d'après la méthode ci-dessus, cette préparation fournit un test excellent et très sensible pour l'étude des effets des drogues sur la bronche, comme Macht et Ting l'ont démontré.

Nous allons citer maintenant les résultats obtenus par ces auteurs en 1921 (82).

2. Résultats pharmaco-dynamiques.

a) *Réactions pharmaco-dynamiques aux drogues affectant les terminaisons sympathiques.* — La plus importante est l'adrénaline. Ce médicament est connu pour son remarquable effet thérapeutique dans beaucoup de cas d'asthme. Ils ont fait avec lui des expériences sur le muscle bronchique isolé qui montrèrent ce fait qu'il produisait un relâchement. En expérimentant avec ce produit, il faut soigneusement contrôler la concentration ion hydrogène du milieu, les solutions d'adrénaline étant généralement acides. Aussi, à moins qu'on ne les ait neutralisées, l'effet de constriction des ions hydrogène est en antagonisme avec l'effet dilateur de l'adrénaline.

Appartenant à ce groupe est l'ergotoxine, qui fut aussi essayée. Ils trouvaient qu'elle produisait une contraction très puissante sur les préparations bronchiques.

b) *Drogues affectant les terminaisons parasympathiques.* — Les suivantes ont été étudiées : pilocarpine, atropine, hyoscyamine, physostigmine, muscarine, hyoscine (scopolamine). Ils trouvaient que la pilocarpine, la physostigmine et la muscarine stimulent la contraction. La broncho-constriction produite par le fungus d'Amanita Muscaria est si prononcée qu'ils ont usé de cette solution dans la pratique courante lorsqu'ils ont désiré produire la broncho-constriction dans une préparation. Le sul-

fate d'atropine produit un prompt relâchement, ainsi que l'hyoscyamine et l'hyoscine. En comparant le potentiel relatif de l'hyoscyamine et de l'atropine, il semblerait qu'il y a un effet de dilation plus prononcé de la part de la variété dextro comparée à la lœvo. On a noté une parenté similaire dans le cas de dextro et lœvo scopolamines.

c) *Poisons ganglionnaires.* — Ces drogues sont employées d'une façon empirique par les cliniciens. Ce sont le tabac et les extraits de lobelia inflata et de gelsemium sempervirens. Les auteurs se sont servis pour leurs expériences de tartrate de nicotine, de lobéline et de gelsémine. Ils trouvèrent que ces trois produits avaient tendance à procurer un relâchement faible et lent des préparations. Après de petites doses d'alcaloïdes, dans quelques-unes des expériences, ils obtinrent une légère stimulation ou contraction du muscle promptement suivie d'un relâchement.

d) *Drogues agissant sur les cellules musculaires.* — De toutes les drogues appartenant à cette classe, les suivantes seules furent étudiées :

Chlorure de baryum, papavérine, chélidonine et quelques préparations de benzyl. On trouva, comme on s'y attendait, que le chlorure de baryum produisait une contraction puissante. La papavérine connue pour son action d'abaissement du tonus et de relâchement sur toutes les formes de muscles lisses produisit un relâchement rapide très marqué.

Hanzlik a montré récemment que la chélidonine présente chimiquement des relations étroites avec la papavérine. Ces substances étant toutes deux des dérivés benzyl-isoquinoliniques, il était intéressant d'étudier cette drogue qui produisit comme la papavérine un relâchement des muscles lisses, mais pas aussi rapidement.

De tous les composés du benzyl, on se servit in-vitro des suivants : alcool benzylique, benzoate de benzyl, acétate et nitrite de benzyl.

L'alcool benzylique et l'acétate produisirent un relâchement rapide ; le benzoate également, mais à cause de l'insolubilité de la drogue l'effet fut plus lent. Lorsqu'on expérimente avec des solutions d'alcool benzylique, comme dans le cas de l'adrénaline, il faut prendre soin de neutraliser l'excès de concentration en ion hydrogène, la solution d'alcool benzylique tendant à s'oxyder rapidement et à devenir acide. L'effet du nitrite de benzyl étudié par l'un des auteurs fut de donner un relâchement marqué, plutôt long à s'établir, mais de longue durée. Dans le cas de cette dernière drogue, les ions nitrites jouant un rôle, nous en parlerons davantage lorsqu'il s'agira de l'effet des nitrites.

e) *Alcaloïdes de l'opium.* — Les alcaloïdes appartenant au groupe de la morphine : morphine, codéine (méthyl-morphine), thébaïne (diméthyl-morphine) et l'héroïne furent reconnus comme n'ayant aucun effet sur les préparations bronchiques. On ne

nota dans aucun cas un relâchement défini, mais seulement dans quelques-uns une légère tendance à la contraction. Les alcaloïdes papavérine, narcotine et narcéine appartenant au groupe isoquinolinique produisirent un relâchement marqué, la papavérine étant plus puissante à cet égard que la narcotine ou la narcéine.

L'administration de pantopon, qui est un mélange des alcaloïdes de l'opium, tendait à produire un relâchement indiquant ainsi la prépondérance du groupe papavérine, du moins en ce qui concerne les muscles lisses.

f) *Anesthésiques locaux.* — On emploie à l'occasion quelques anesthésiques locaux pour le soulagement de l'asthme. Il était intéressant d'étudier leur action sur les bronches. On se servit des drogues suivantes : cocaïne, novocaïne, stovaïne, alypine, apothésine, holocaïne et eucaïne. L'apothésine a très peu d'effet sur le muscle bronchique, mais tous les autres produisent plus ou moins de relâchement. Des deux sortes d'eucaïne, la variété bêta paraît être un broncho-dilatateur plus puissant que l'alpha.

g) *Dérivés puriques.* — Les praticiens ont reconnu depuis longtemps les effets du café fort comme remède souverain dans beaucoup de cas d'asthme. C'est pourquoi on a étudié avec un intérêt spécial les effets de la caféine. Les résultats obtenus par les premiers chercheurs sont quelque peu divergents.

Trendelenburg, travaillant sur des bronches isolées, trouva que de fortes solutions de caféine 1 pour 1000 produisaient d'abord une légère contraction suivie par une dilatation très marquée. Baehr et Pick, infiltrant les poumons avec une solution de caféine à 1 p. 1000, notèrent aussi une broncho-dilatation. Pal nota également un effet broncho-dilatateur.

Dans les recherches de Macht et Ting, les auteurs étudient les effets de doses variées de caféine allant de 1 à 20 mm. dans 25 cc. de solution de Locke ; ils obtiennent les résultats suivants :

Dans la plupart des cas, de petites doses de caféine n'avaient aucun effet sur le muscle bronchique et occasionnellement produisaient une faible contraction ne dépassant jamais cependant quelques millimètres. Après de fortes doses, ils n'observèrent sur des préparations de bronches normales qu'un très faible relâchement. Si cependant le muscle bronchique était d'abord amené à un état de haut tonus ou contraction en le traitant par exemple avec la muscarine, le relâchement consécutif à une dose de caféine était plus marqué et la dilatation plus profonde. Au total, cependant, on avait l'impression que la caféine n'affectait que très légèrement le muscle bronchique. En continuant leurs expériences avec la triméthyl-xanthine ces auteurs vinrent à penser qu'il serait intéressant de rechercher l'action sur les bronches de quelques autres dérivés de la xanthine. C'est ainsi qu'ils firent des ex-

périences avec la théobromine ou diméthylxanthine (1-3) d'une part ; et avec la théocine (théophilline) ou dyméthylxanthine (3-7) d'autre part.

Ils trouvèrent que les deux diméthylxanthines produisaient une broncho-dilatation plus grande que la triméthylxanthine ou la caféine. Il eût été intéressant d'expérimenter les effets d'une mono-méthyl-xanthine mais malheureusement les auteurs ne purent se procurer ce composé. Ils firent donc les expériences avec la xanthine elle-même. La xanthine est peu soluble dans l'eau. Cependant, même de très petites quantités de cette substance (1 ou 2 cc. d'une solution à 1 p. 200.000) introduites dans 25 cc. de solution de Locke produisirent un relâchement marqué du muscle bronchique. L'hypoxanthine se trouva agir de la même façon. Ensuite, ils firent des expériences avec de petites quantités de guanine et d'adénine. Toutes deux produisirent un relâchement beaucoup plus puissant même que celui de la xanthine.

Passant ensuite à la guanosine l'action pharmacologique se trouva être différente. La guanosine ne produisit nul effet sur la préparation, mais ne la tua point ; quelques expériences faites avec du nucléotide d'adénine montrèrent que cette dernière était également inactive. On expérimenta finalement des solutions d'acide nucléique thymique qui furent trouvées également inactives.

h) *Actions de quelques ions.* — L'effet des ions sur les bronches isolées a été étudié par Trendelenburg et Titone. Les résultats qu'ils ont obtenus sont très différents de ceux des recherches de Macht. L'explication n'en est pas difficile à trouver. D'abord ces auteurs se servent de trop fortes doses des divers sels étudiés. Ainsi par exemple Titone (112) étudiant les effets de l'iode introduisit 5 cc. d'une solution saturée d'iodure de sodium dans la chambre de suspension qui contenait 60 cc. de solution de Ringer. Il nota une dilatation de la bronche, mais lui-même suggère que ceci était dû probablement à un phénomène d'osmose plutôt qu'à une action spécifique de l'ion iodique. Le même auteur expérimentant avec du nitrite de soude mélangea 5 gouttes de cette solution à 30 % dans 60 cc. de Ringer et nota un léger relâchement.

Trendelenburg employa aussi sans nécessité de fortes doses de sels. Il ajouta ainsi 6 cc. de solution de nitrite de soude à 20 % aux 30 cc. de Ringer contenus dans sa chambre à suspension ; 6 cc. de nitrite de sodium à 1,1 % ; 6 cc. de chlorure de potassium à 1,1 %, lorsqu'il étudia chacun de ces sels. En second lieu ces auteurs ne prêtèrent pas suffisamment d'attention aux effets pharmacodynamiques des ions individuels, car ils expérimentaient avec les solutions habituelles des sels qui les intéressaient.

Afin de se faire une conception plus exacte des effets des divers ions sur le muscle bronchique iso-

lé, Macht et Ting ont employé une méthode différente.

C'est celle que l'un d'eux (M) employait pour étudier les effets de l'ion iodique sur le cœur et les vaisseaux sanguins et les effets des ions nitrate et nitrite sur l'uretère ; cette méthode fut adoptée plus tard par Macht et Hooker (74) pour l'étude des effets du brome et de l'iode et des ions nitrates sur les centres respiratoires. Afin d'étudier de façon aussi précise que possible l'effet des ions individuels ils préparent des solutions de Locke qu'ils substituèrent à la solution normale. Celle employée ordinairement par ces auteurs se compose de 0,9 % de chlorure de sodium avec les quantités usuelles de bicarbonate de sodium, de chlorure de potassium, de chlorure de calcium et de glucose.

Pour l'étude des ions iodiques ils remplacèrent une partie du chlorure de sodium de la solution normale de Locke par son poids équimoléculaire de iodure de sodium. Dans la plupart des expériences, 2 gr. de chlorure de sodium furent ainsi remplacés par leur poids équimoléculaire ou 5,13 gr. de iodure de sodium. Ils obtinrent ainsi une solution dénommée : solution iodique remplaçante de Locke.

Pour les ions bromiques, on remplaça les 2 gr. par litre de chlorure de sodium de la solution normale de Locke par son poids équimoléculaire ou 3 gr. 50 de bromure de sodium.

Pour les ions nitrates les 2 gr. par litre de chlorure de sodium furent remplacés par leur poids équimoléculaire soit 2,90 gr. de nitrate de sodium.

Pour les ions nitrites, 2 gr. par litre de chlorure de sodium, furent remplacés par leur poids équimoléculaire soit 2,35 gr. de nitrite de sodium.

Pour l'ion potasssium, remplacement des 2 gr. de chlorure de sodium par 2,35 gr. de chlorure de potassium.

En se servant de ces solutions « remplaçantes », on put s'assurer d'une façon plus exacte de l'effet des ions individuels étudiés et l'on trouva en fait que l'action de ces solutions remplaçantes était à quelques égards différente de celle des solutions ordinaires de sels dans l'eau.

Ainsi par exemple Trendelenburg obtint une contraction marquée de la bronche en ajoutant 6 cc. de solution de chlorure de potassium à 1,1 % à 30 cc. de Ringer ; Macht et Ting en employant la solution au potassium de Locke purent montrer définitivement que l'effet de l'ion potassium était un relâchement très distinct.

Pour les ions iodiques on découvrit que lorsqu'on retirait de la chambre de suspension la moitié de la solution normale de Locke et qu'on la remplaçait par la même quantité de solution remplaçante iodique chaude, il se produisait un relâchement marqué. En remplaçant complètement dans la chambre à suspension la solution normale de Locke par une solution iodique de Locke chaude oxygénée, le relâ-

chement de la préparation bronchique était encore plus grand et tout à fait marqué.

L'étude des ions nitrates à l'aide de la solution remplaçante de Locke montra que ces ions ne produisaient aucun effet, ou dans quelques cas avaient tendance à augmenter le tonus du muscle.

L'effet des ions nitrites fut remarquable. Trendelenburg introduisant 6 cc. de solution de nitrite de soude à 1,1 % dans 30 cc. de Ringer, obtenait une contraction ; les expériences faites avec la solution remplaçante de Locke au nitrite donnèrent des résultats différents. On découvrit qu'en remplaçant la moitié de la solution normale de Locke par la même quantité de nitrite chaud, un relâchement distinct se produisait ; lorsqu'on augmentait la quantité de solution nitrique le relâchement augmentait d'abord, mais était bientôt suivi par une lente contraction du muscle, finalement par sa mort. Cet effet était absolument semblable à celui obtenu par un de ces auteurs qui étudiait l'action des ions nitrites sur l'uretère isolé.

Le chlorure d'ammonium est employé si largement dans la respiration que naturellement il devenait intéressant d'examiner ses effets sur la bronche isolée. Trendelenburg nota une broncho-dilatation après usage de solution de chlorure d'ammonium. Macht et Ting essayèrent aussi d'étudier les effets de ce liquide, mais trouvèrent cette étude pratiquement impossible par la méthode de la bronche isolée. En effet, dès que le chlorure d'ammonium

était dissous dans la solution chaude de Locke, il se produisait une dissociation suffisante pour élever la concentration en ion hydrogène, et puisqu'une augmentation dans la concentration en ion hydrogène conduit toujours à une contraction, on ne put obtenir d'indication formelle ; par exemple en dissolvant 20 mmg. de chlorure d'ammonium dans 25 cc. de Locke, le pH du Locke passait de 7,7 à 7,4 et ce changement était tout à fait suffisant pour stimuler la contraction du muscle bronchique.

i) *Action d'autres drogues.* — Un grand nombre d'autres drogues furent esssayées, par Macht et Ting, dans le but d'étudier leurs effets sur le muscle bronchique. Ces auteurs trouvèrent encore que l'histamine produisait une contraction marquée des bronches, alors que l'extrait de glande pituitaire n'en produisait qu'une légère.

L'antipyrine produit une contraction. La colchicine et la colchicéïne produisent un relâchement.

L'uréthane un relâchement, etc., etc...

## C. RÉACTIONS DIFFÉRENTES AUX MÉDICAMENTS, DES BRONCHES EXTIRPÉES CHEZ LES ANIMAUX NORMAUX ET CHEZ LES ANIMAUX MALADES.

### 1) Résultats.

Alors que des expériences sans nombre ont été faites par de nombreux chercheurs sur les organes

extirpés et survivants d'animaux variés, ainsi que sur les différentes conditions de la survie en dehors du corps, ces études, bien que remarquables, se sont confinées exclusivement aux tissus et organes normaux. La plupart des auteurs qui ont décrit ces expériences insistent sur l'importance de l'emploi d'organes parfaitement normaux et frais, mais accordent peu d'attention à la façon dont se comportent in-vitro les organes ou tissus plus ou moins malades.

C'est encore Macht et Ting (81) qui ont voulu compléter leur étude précédente par celle du muscle bronchique prélevé sur des poumons présentant des lésions pathologiques. Ils en ont fait une communication séparée et voici les résultats qu'ils ont obtenus.

La méthode employée est exactement celle utilisée pour l'étude de la bronche normale.

Lorsqu'on suspend, d'après la méthode décrite, une préparation fraîche provenant d'un animal normal, elle réagit promptement et avec acuité aux agents pharmacologiques. Parmi ceux qui agissent le plus puissamment sont : la pilocarpine et la muscarine, qui produisent une broncho-constriction ; l'atropine et la papavérine qui produisent une broncho-dilatation.

Le porc est un animal spécialement sujet aux maladies pulmonaires. Il est bien connu que la tuberculose est fréquente chez cet animal et que ses poumons montrent souvent de la broncho-pneumo-

nie, du catarrhe et d'autres lésions pulmonaires. La pneumonie primaire seule n'est pas fréquente, elle est presque toujours associée d'emblée ou secondairement à quelque autre affection. Elle est très commune et la plupart du temps d'origine bactérienne, mais elle peut suivre aussi une maladie parasitaire, surtout chez les jeunes animaux particulièrement sensibles au strongylus. La broncho-pneumonie est une des lésions caractéristiques de la peste porcine, l'infection étant due au B. suisepticus. On la voit apparaître aussi secondairement après le choléra des porcs.

D'autres facteurs déterminants de cette affection chez le porc sont le bacille tuberculeux, le B. suipestifer et différents types de micrococci, ainsi que l'on peut le voir d'après les publications de Hutyra et Marek (45), Mc Fadyean (25) et autres.

On peut généralement reconnaître ces états pathologiques aussi bien après un examen macroscopique qu'après un examen microscopique. Les préparations bronchiques obtenues d'après ces poumons se comportent très différemment des préparations de bronches normales. Même avant la suspension dans le liquide de Locke, les préparations pathologiques montrent à l'évidence des caractères anormaux. La muqueuse est enflammée et d'une couleur rouge plus sombre, la musculature se montre distinctement moins élastique et plus friable que dans le poumon normal. Ces préparations réagissent d'une façon anormale aux produits médi-

camenteux. Lorsque l'affection ne présente pas un caractère très intense, la réaction se produit à un faible degré, mais lorsque les poumons sont gravement affectés il n'y a plus aucune réaction.

Les auteurs ont fait des observations systématiques et comparé l'apparence anatomique des poumons avec les préparations in-vitro obtenues d'après ceux-ci. De cette manière, ils ont trouvé presque invariablement que les bronches parfaitement normales donnaient des préparations actives et sensibles et que les bronches pathologiques ne réagissaient pas à l'action des médicaments.

Normalement, un fragment de bronche réagit violemment par une forte contraction à 1 mm. de pilocarpine dans 30 cc. de solution de Locke ; la même préparation fournit ensuite un relâchement marqué par addition de 1 mm. de sulfate d'atropine.

De même, un muscle bronchique par addition de muscarine (25 mm. d'Amanita muscaria desséchée) donne une forte contraction. Le relâchement complet est produit par 0,1 mm. de sulfate d'atropine.

Si, au contraire, ils prennent un fragment bronchique provenant d'un poumon légèrement pathologique, la muqueuse de la bronche est dans ce cas légèrement injectée, le poumon moyennement congestionné, mais sans épaississement, alors, la réaction est toute différente. La muscarine donne une contraction dix fois plus faible et l'atropine fournit un relâchement du même ordre de grandeur.

Dans une autre préparation, provenant d'un poumon avec des lésions inflammatoires définies, avec des points d'épaississement, une microphotographie du trajet bronchique montre un état pathologique ressemblant à une broncho-pneumonie (les auteurs ne sont pas assez familiers avec la pathologie vétérinaire pour donner un diagnostic plus précis). Dans ce cas, la bronche ne donne aucune réaction.

Cette préparation fut faite avec un muscle parfaitement frais aussitôt après l'abatage de l'animal. Le muscle bronchique n'a réagi ni à la muscarine ni à l'adrénaline (30 mmgr.) ni au chlorure de baryum (52 cgr.).

2) Discussion.

La différence des réactions qu'ils ont notée entre la bronche normale et la bronche pathologique ne peut être attribuée au manque de fraîcheur du matériel prélevé immédiatement après la mort de l'animal. D'autre part, la bronche normale continue à vivre et à réagir aux substances médicamenteuses lorsqu'on la conserve dans la solution de Locke sur la glace, même 24 heures après la mort de l'animal.

Le manque de réaction des bronches pathologiques doit donc être considéré comme une altération des propriétés physiologiques des muscles bronchiques en question, autrement dit à un caractère physiologique nettement pathologique. Bien que

cette découverte ne soit pas inattendue, les auteurs croient devoir la mentionner parce que les travaux faits jusqu'ici concernent presque exclusivement les tissus d'animaux normaux et l'on perd souvent de vue (comme par exemple dans le cas de la digitaline) que les effets des médicaments sur les organes pathologiques donnent des différences non seulement quantitatives, mais aussi qualitatives avec les tissus anormaux. Un des auteurs (M) a noté des résultats similaires avec des uretères isolés et des canaux déférents. Les résultats ci-dessus donnent du moins une explication partielle de l'impossibilité d'obtenir une réaction physiologique avec des organes provenant de l'amphithéâtre d'autopsie ; de même dans le cas de tissus (uretères, canaux déférents, etc.) obtenus après intervention chirurgicale. On ne peut avoir de réaction qu'avec des fragments d'organes parfaitement normaux. La différence de réaction entre le muscle normal bronchique et le muscle pathologique peut aussi servir à expliquer en partie ce fait que certains malades souffrant d'asthme ne réagissent pas à des médicaments très actifs habituellement. Ainsi un spasme bronchique très fort cédera à une injection d'adrénaline, mais si le spasme est accompagné de catarrhe ou d'inflammation des bronches il est très possible que cet état inflammatoire intervienne pour empêcher la réaction normale du muscle à ce médicament.

### 3) Etat de la musculature bronchique dans l'asthme.

La pathologie fondamentale et les manifestations cliniques de l'asthme, ne rentrent pas dans le fond de notre étude. Mais nous devons mentionner le spasme de la musculature bronchique qui est un de ses facteurs dominants.

Une revue de la littérature à ce sujet montre qu'on s'efforce souvent de rapporter aux mêmes causes tous les cas d'asthme, tandis qu'au moins trois types distincts s'imposent : 1° ceux qui sont dus à un spasme réflexe de cause irritative, spécialement à l'irritation de la muqueuse nasale ; 3° ceux qui sont des réactions anaphylactiques à certaines protéines ; 3° ceux qui sont dus à l'hyperexcitabilité dite « essentielle » du vague. Le résultat de ces états est toujours une contraction ou une hypertrophie des muscles bronchiques bilatéraux et certains auteurs font de cette hypertrophie un facteur essentiel (Hubert et Kœssler) (42).

Les altérations les plus caractéristiques qu'ils ont trouvées dans les poumons des asthmatiques morts du fait de leur asthme, sont l'épaississement des parois des bronches et des bronchioles, dont le diamètre extérieur dépasse de 0,002 mm. celui des sujets normaux. Cette hypertrophie intéressait tous les constituants de la paroi (42). Il est intéressant de noter qu'on a trouvé peu ou pas de changements dans les ramifications les plus fines de l'arbre bronchi-

que. Miller (88) disait : « La disposition en forme de sphincter du muscle autour des ouvertures atriales joue un rôle important dans de nombreux cas d'asthme, ce sphincter se contractant fortement pendant la crise asthmatique. » D'après l'autopsie, il semble, au contraire, que le spasme soit localisé d'une façon bien plus centrale et bien avant que la bronchiole respiratoire ne soit atteinte. Il n'est pas improbable que le lieu de constriction soit la bronchiole terminale, qu'on prétend être le conduit le plus étroit de tout l'arbre bronchique (43, 68).

Dans l'anaphylaxie, le spasme a lieu dans les bronches secondaires et tertiaires (107).

Ces altérations permettent donc en partie d'expliquer ces cas d'asthme grave qui résistent indéfiniment à toutes les médications.

## D. CRITIQUES DE LA MÉTHODE DIRECTE.

Comme on peut le voir, cette étude par la méthode directe offre de nombreux avantages : par sa nature même, elle nous donne les effets produits sur le muscle bronchique et les éléments nerveux qui ont là leur terminaison. Par contre, elle ne nous donne aucune indication sur les modifications subies par les autres organes, telles qu'elles surviennent sur l'animal vivant.

La comparaison des résultats obtenus par la méthode directe, avec ceux obtenus par les méthodes indirectes (surtout par la méthode intrapleurale

mentionnée plus haut) révèle que la majorité des faits sont qualitativement les mêmes et qu'ils ne varient qu'en degré.

Lorsqu'on note une différence qualitative dans les résultats obtenus par la méthode directe et ceux obtenus par les méthodes indirectes, cette différence n'est qu'apparente et peut en général s'expliquer facilement par l'intervention des autres facteurs qui jouent un rôle important sur l'animal vivant et intact.

Cette méthode présente donc au total un très grand intérêt, elle mérite une étude très complète et il est fort encourageant de voir que les résultats obtenus jusqu'ici sont en parfait accord avec les constatations de thérapeutique clinique. La plupart des médicaments signalés plus haut comme relâchant la bronche ont en effet été essayés, le plus souvent avec succès, dans l'asthme. Cela nous autorise presque à admettre la réciproque : les corps susceptibles de relâcher le muscle bronchique isolé méritent d'être expérimentés dans la thérapeutique de l'asthme.

En passant en revue les travaux de Macht et Ting on s'aperçoit qu'ils ont laissé de côté dans leur étude de nombreux médicaments assez récents de l'asthme : l'éphédrine, naturelle ou synthétique, les dérivés barbituriques (en particulier la phényléthylmalonylurée dont l'usage s'est beaucoup répandu ces dernières années). Nous nous proposons de contri-

buer à compléter cette étude pharmacologique par l'étude de ces quelques produits.

Un autre point très important qui n'a jamais été envisagé jusqu'ici par la technique de la bronche isolée, est l'étude des eaux minérales. Nous avons, en France, des stations thermales qui donnent des améliorations indiscutées dans le traitement de l'asthme, nous avons donc à compléter nos recherches par l'expérimentation de quelques-unes de ces eaux. Cela nous aidera peut-être à éclaircir le mode d'action si complexe des eaux minérales, en nous permettant d'affirmer ou non leur action directe sur le muscle bronchique.

## CHAPITRE II

# Technique

La technique utilisée est en gros celle mise au point par Macht et Ting. Elle a été modifiée sur certains points, par suite des difficultés que l'on rencontre à Paris pour se procurer des organes frais au moment même des expériences.

C'est une technique délicate, facile si l'on n'oublie aucun détail, mais qui donne des résultats décevants pour des fautes même légères. C'est pour cela que nous allons la décrire avec la plus grande minutie dans ses moindres détails, même si ceux-ci semblent, au premier abord, ne présenter aucune importance. Bien des échecs et des difficultés auxquels nous nous sommes heurtés au début, seront ainsi évités.

(1) Animal employé. — L'animal qui se prête le mieux à ces expériences est le porc ; ceci pour plusieurs raisons. En effet, dans une ville comme Pa-

ris, l'abattage des porcs a lieu tous les jours, il se poursuit pendant toute la durée de la journée ce qui permet d'aller chercher ses fragments d'organes frais peu de temps avant le début des expériences.

Aussitôt après la mort, le porc est brûlé et ouvert immédiatement. Il ne s'écoule ainsi jamais plus d'une demi-heure entre la mort et le moment où on a le poumon entre les mains. Il faut prendre uniquement des poumons d'animaux sains, les bronches malades réagissent mal aux médicaments. Si l'on veut utiliser les bronches du bœuf, par suite des différentes préparations que l'on fait subir à l'animal, l'attente dure deux heures environ. On conçoit que le muscle bronchique prélevé dans ces conditions donne des réactions beaucoup moins nettes.

Avec les animaux de laboratoire, même avec des chiens un peu gros, le calibre des bronches est trop petit pour que celles-ci puissent être utilisées facilement.

Donc dans toutes nos expériences nous allons utiliser des bronches de porc.

(2) Partie utilisée. — Dès que l'on a le poumon entre les mains, sans lui faire subir aucun lavage, on dissèque grossièrement les bronches principales aussitôt après la bifurcation trachéale. On obtient ainsi deux tubes bronchiques d'une dizaine de centimètres de long qui ont un calibre de 1 à 1 cm. 1/2 de diamètre. Ces bronches sont placées immédiate-

ment dans une solution de Locke chaude, préparée à l'avance.

(3) Transport. — Le transport des abattoirs jusqu'au laboratoire s'effectue dans de bonnes conditions avec une bouteille thermos. Cette bouteille contient un demi litre de solution de Locke. Cette solution est portée à la température de 39° quand on quitte le laboratoire. Aux abattoirs elle est encore de 38°5 et au retour elle se trouve abaissée au voisinage de 38°. Cette température est excellente pour la survie du muscle bronchique.

Macht et Ting ont montré que le pH optimum pour la vie de la bronche était de 7,7. Si l'on place dans la bouteille thermos du liquide de Locke au pH 7,7 au départ, on constate au retour que la solution pendant le transport des abattoirs au laboratoire est devenue acide par suite des combustions dues à la vie des deux tubes bronchiques. Cette acidité nuit à l'intégrité du muscle bronchique qui donnera ensuite des réactions faibles ou nulles. Donc, il est bon de mettre dans la bouteille thermos un liquide de Locke tamponné et même rendu hyperalcalin par adjonction d'un peu de bicarbonate. Son pH étant au voisinage de 8,3 par exemple.

Une troisième précaution à prendre avant de quitter le laboratoire consiste à faire passer un courant d'oxygène par barbotage dans la bouteille, de façon à oxygéner la solution. Pour cela, il est facile de chauffer la solution de Locke à 40° et de laisser

passer l'oxygène jusqu'à ce que la température soit arrivée à 39°.

On obtient ainsi un liquide qui offre les meilleures conditions pour le transport de nos tubes bronchiques.

(4) Conservation des bronches au laboratoire pendant la durée de plusieurs expériences. — Dès que l'on est de retour au laboratoire les bronches sont extraites de la bouteille thermos, on les place dans un vase contenant 300 cc. de solution de Locke, cette fois à pH 7,7 maintenue à la température constante de 38° dans un thermostat. On établit un courant d'oxygène continu qui persistera pendant toute la durée de l'expérimentation. Ainsi pendant cinq ou six heures on aura un muscle bronchique qui fournira des réactions fortes et constantes.

(5) Montage de la préparation. — a) *Dissection.* — On coupe dans un des tubes bronchiques un anneau de 1 cm. 5 de large. On l'ouvre et on le fixe, muqueuse en dessus sur une plaque de liège immergée dans une solution de Locke à 38°, pH 7,7. Sur cet anneau ouvert on délimite une bande de muscle bronchique de 0,5 centimètre de large, choisie dans un endroit où il n'y ait pas de bifurcation de petite bronche et où toutes les fibres sont bien circulaires. On sépare, par une dissection fine cette bande de muscle et la muqueuse qui lui adhère, du cartilage sous-jacent et on obtient ainsi une bande

musculaire de 4 à 5 cm., prise suivant la longueur des fibres et pouvant fournir la contraction maximum.

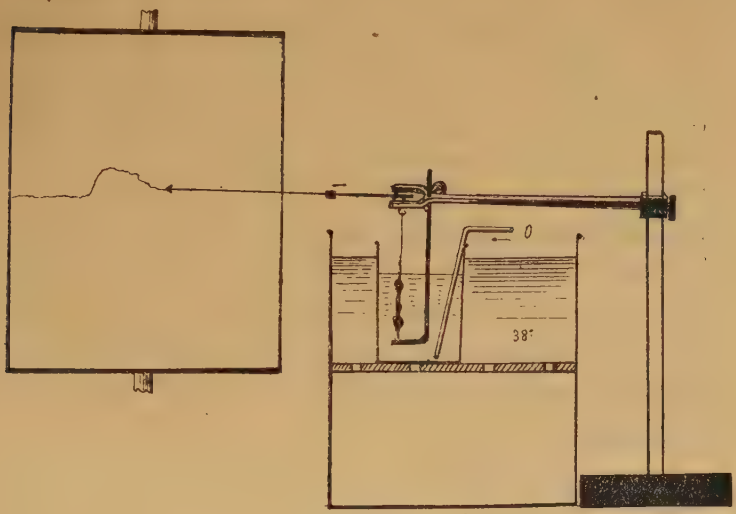


Figure 1

b) *Myographe.* — La bande musculaire ainsi obtenue est montée verticalement entre les deux pinces du myographe de Gautrelet. L'une est fixe, l'autre reliée au petit bras d'un levier dont le grand bras muni d'une plume, inscrit les variations de longueur du muscle amplifiées, sur un cylindre enregistreur.

La partie du myographe contenant le muscle est immergée dans un vase de pyrex contenant 200 centimètres cubes de solution de Locke au pH 7,7, maintenue à la température de 38° par le thermostat avec également un courant d'oxygène continu.

Le muscle réagira par une contraction ou un relâchement qui s'inscriront sur le cylindre enregistreur.

c) *Temps d'attente.* — Le muscle, ainsi monté après la mort, a un tonus excessif qui se traduit par une contraction spontanée. On lutte contre cette contraction en suspendant au grand bras du levier un poids de 5 gr. environ que l'on laisse 30 minutes. Ensuite on remplace ce poids fixe par un poids plus léger de 1 gr. environ, mobile sur la grande tige du levier et que l'on place de telle façon que la ligne qui s'inscrit sur le cylindre enregistreur soit le plus près possible de l'horizontale. La préparation est alors prête pour l'étude.

(6) Milieu liquide. — a) *Locke.* — Voici la composition du liquide de Locke que nous avons utilisé pour toutes nos expériences :

| | |
|---|---|
| Chlorure de sodium..... | 92 gr. |
| Chlorure de potassium..... | 4,20 |
| Chlorure de calcium..... | 1,80 |
| Bicarbonate de soude..... | 1,50 |
| Glucose pur ..... | 10 |

Eau distillée Q. S. pour 1 litre.

On obtient ainsi une solution mère. Pour obtenir le liquide d'expérience on dilue 100 cc. dans 900 cc. d'eau distillée.

Pour préparer la solution mère il est indispensable de faire dissoudre à part le bicarbonate seul et le

chlorure de calcium seul. On mélange ces deux solutions à la solution des autres produits.

Le liquide d'expérience ainsi obtenu a en général un pH voisin de 7,2 : il est bon de le ramener au pH 7,7 par addition progresssive d'une solution diluée de bicarbonate de soude (1 ou 2 centimètres cubes d'une solution à 3 pour 100 suffisent).

(b) *Température.* — Le vase contenant le Locke ainsi préparé et le myographe est plongé dans un thermostat où la température reste à 38° pendant toute la durée des expériences. Le thermostat que nous avons employé est un thermostat électrique d'une grande capacité (15 litres), ce qui permet un réglage facile et une température extrêmement constante. La cuve du thermostat étant très grande nous avions toute facilité pour mettre à côté du vase à expérience, le vase contenant le reste des tubes bronchiques non encore utilisés, du liquide de Locke de rechange, les produits ou eaux minérales dont nous voulions étudier l'action. Ainsi la température autour du muscle bronchique étudié ne subissait aucune variation même légère par addition de la substance à étudier.

c) *Oxygène.* — Voici un point très important pour la conservation en bon état du muscle bronchique. Un courant d'oxygène doit barboter constamment dans la solution, un débit très faible étant d'ailleurs suffisant. L'oxygène qui se dissout ainsi est indispensable à la vie du muscle ; d'autre part, le

dégagement des bulles a un très bon effet de brassage qui mélange à la solution les corps que l'on veut étudier.

Pour la réalisation parfaite de cette oxygénation nous avons utilisé en même temps deux bouteilles d'oxygène comprimé, munies chacune d'un monodétendeur ce qui permet d'obtenir un débit régulier, aussi faible que l'on veut. Une de ces bouteilles servait à oxygéner la solution en expérience, l'autre à oxygéner les tubes bronchiques pour les expériences suivantes.

(7) Enregistrement. — La contraction du muscle lisse bronchique est une contraction lente, il faut donc un enregistrement lent. L'appareil que nous avons utilisé est un enregistreur électrique universel à plusieurs vitesses. Les courbes que nous avons obtenues ont été prises à la vitesse de 0 mm. 14 par seconde sur un cylindre de 30 cm. de diamètre qui faisait un tour complet en 1 h. 54. Les temps sont enregistrés simultanément par un inscripteur battant toutes les 6 secondes.

Comme on peut le voir par le schéma de la figure 1 les contractions du muscle bronchique se traduisent par une ascension au-dessus de l'horizontale, toute descente de la courbe marquant un relâchement.

CHAPITRE III

# Recherches Physiologiques et Pharmacodynamiques

A. Excitants du parasympathique. — Macht et Ting avaient déjà étudié l'action de la *pilocarpine*, de l'*ésérine* et de la *muscarine*, corps très actifs agissant à dose faible sur le muscle bronchique qui répond par une contraction forte et rapide.

A cette étude nous allons ajouter celle de l'acétylcholine produit d'une très grande activité pharmacodynamique.

*Acétylcholine.* — Sur un muscle bronchique dans 200 cc. de Locke, on fait agir 1 cc. d'une solution à 1 % d'acétylcholine, la dilution est donc considérable. Le muscle répond aussitôt (fig. 2) par une contraction brusque et forte qui se prolonge jusqu'au moment ou on fait agir un produit antagoniste (alcaloïdes totaux de la belladone).

Figure 2

*Dans les expériences qui vont suivre nous nous servirons souvent de l'acétylcholine comme contre-épreuve pour mesurer la vitalité du muscle bronchique et aussi pour étudier l'action des différents corps sur la bronche contractée.*

B. Paralysants du parasympathique. — Macht et Ting ont montré le relâchement marqué produit par *l'atropine, l'hyoscyamine* et *l'hyoscine*. Nous avons étudié l'action de la belladone sous forme de ses alcaloïdes totaux. Cette action se traduit par un gros relâchement.

*Alcaloïdes totaux de la belladone* (1°) sur la bronche non contractée, dans 200 cc. de Locke, 0 mm. 5

d'alcaloïdes totaux donnent un relâchement. Si l'on fait agir ensuite 1 cgr. d'acétylcholine, celui-ci ne fournit plus aucune contraction. La belladone paralyse donc l'action de l'acétylcholine.

(2) Sur une bronche contractée par 1 cgr. d'acétylcholine (fig. 2), 0 mmgr. 5 d'alcaloïdes totaux donnent un relâchement brusque, très marqué, ramenant la bronche à son tonus normal.

C. Excitants du sympathique. — (1) *L'adrénaline* donne un relâchement après contraction par la muscarine (Macht et Ting).

Elle donne également un relâchement après action de 1 cgr. d'acétylcholine (fig. 12), il faut utiliser la dose de 2 cc. de la solution au millième.

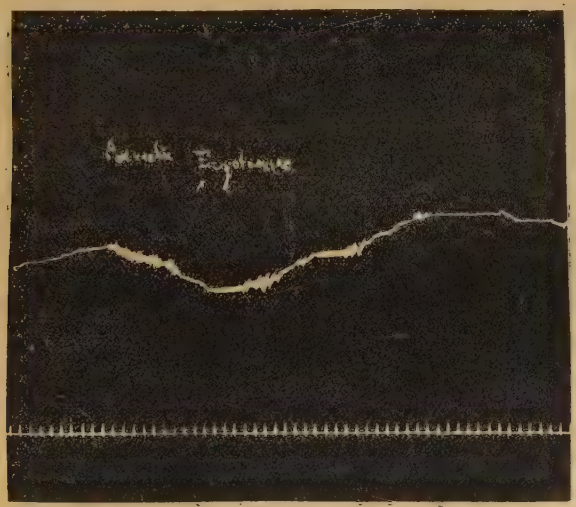

Figure 3

Dans la figure 3, on produit un relâchement d'une bronche non contractée par 4 mmgr. d'adrénaline. Cette action est inversée par addition de 2 mmgr. de tartrate d'ergotamine qui est un paralysant du sympathique.

(2) *Ephédrine.* — Sur la bronche non contractée, l'éphédrine donne un léger relâchement. La dose utilisée a été de 6 cgr. pour les 200 cc. de Locke.

Sur la bronche contractée par l'acétylcholine (1 cgr.), l'éphédrine ne donne pas de relâchement. Si, par siphonage, on supprime l'excès d'acétylcholine et que l'on remplace la solution par du Locke

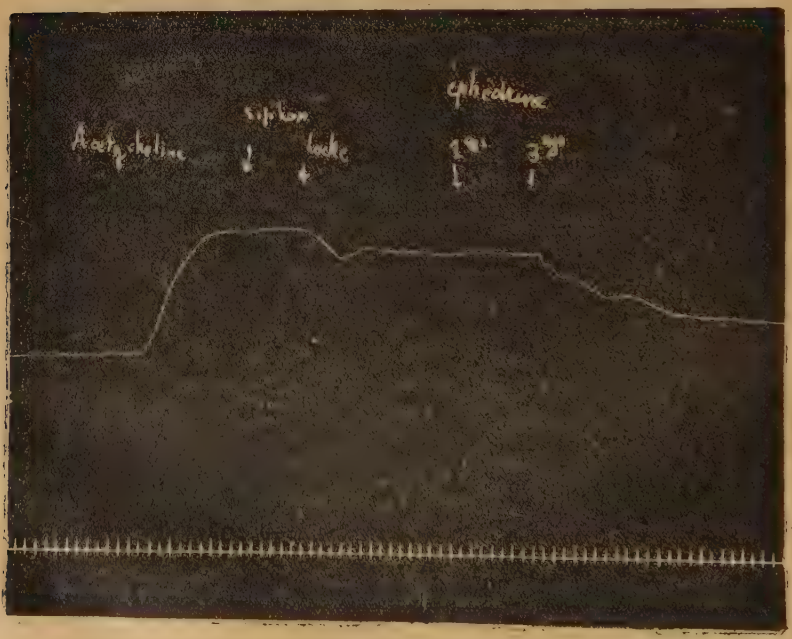


Figure 4

nouveau, l'éphédrine donne un relâchement à la dose de 1 + 3 cgr. (fig. 4).

(3) *Ephédrine synthétique.* — Elle donne un relâchement léger de la bronche non contractée (fig. 5). La dose utilisée, 10 cgr., n'empêche pas l'action de 1 cgr. d'acétylcholine. Sur la bronche contractée

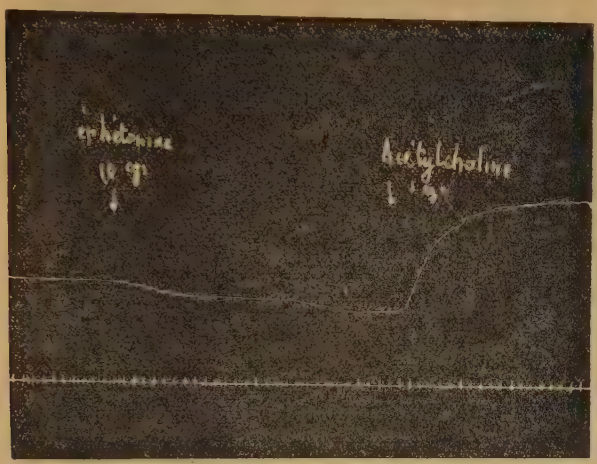

Figure 5

par l'acétylcholine, une dose de 3 cgr. d'éphédrine synthétique reste sans action, tandis que 3 mmgr. d'adrénaline fournissent un relâchement.

Après contraction par l'acétylcholine et remplacement par siphonage du Locke acétylcholiné par du Locke nouveau (fig. 10), on a un fort relâchement par 5 cgr. d'éphédrine synthétique.

D) Paralysants du sympathique. — Macht et Ting ont étudié l'ergotoxine qui fournit une contraction.

*L'ergotamine* que nous avons essayée donne également une contraction. A la dose de 1 mmgr. de tartrate d'ergotamine cristallisé, on obtient une con-

Figure 6

traction légère, continue (fig. 6). Cette contraction s'accentue par addition de 2 nouveaux milligrammes d'ergotamine.

On fait agir ensuite 4 mmgr. d'adrénaline qui restent sans action. Enfin, avec 1 mmgr. d'alcaloïdes totaux de la belladone, on obtient un léger relâchement.

Nous avons déjà vu que l'ergotamine agissait même en présence d'adrénaline et fournissait une contraction (fig. 5). Son action supprime donc celle de l'adrénaline.

*La técarine*, qui est l'homo-caféinate de sodium, reste sans action sur le muscle bronchique à la dose répétée deux fois de 12 cgr. (fig. 7).

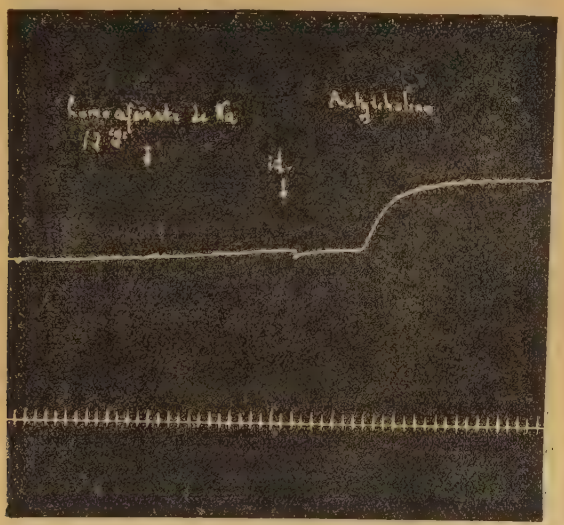

Figure 7

Contre-épreuve : la bronche réagit à 1 cgr. d'acétylcholine par une très forte contraction.

E) Excitants musculaires. *Le chlorure de Baryum.* — Macht et Ting ont montré qu'il donnait une contraction. Son action se produit même en présence de la belladone. 1 mmgr. d'alcaloïdes de la

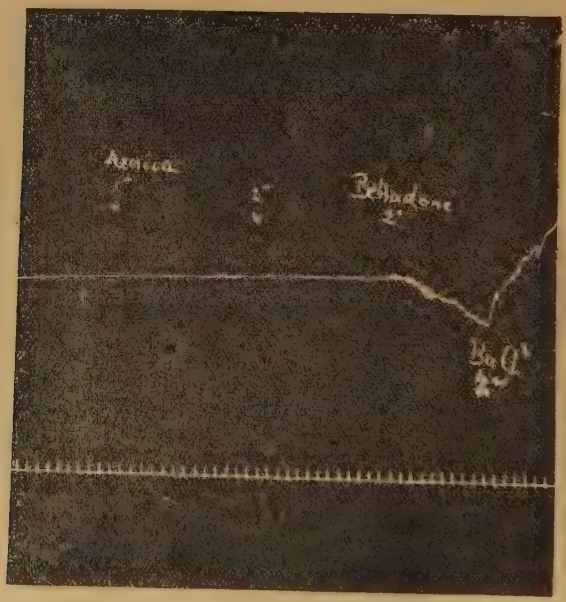


Figure 8

belladone (fig. 8) ayant donné un relâchement, on obtient une contraction assez marquée avec 3 cgr. de chlorure de Baryum.

*Le chlorure de strontium.* — Nous avons utilisé

les doses successives de 1 et 2 cgr. de chlorure et avons observé une très légère contraction.

*L'ouabaïne*, utilisée à la dose de 8 mmgr., ne nous a donné aucune réaction (fig. 9). Contre-épreuve : 1 cgr. d'acétylcholine, contraction forte.

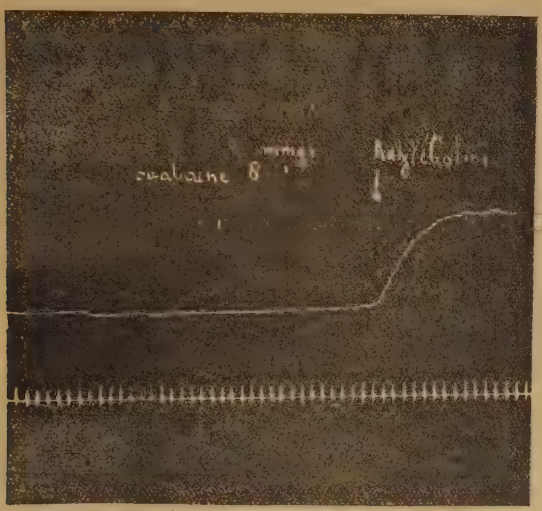


Figure 9

*La Digitaline.* — Donne une contraction faible et continue à la dose de 1 mmgr. (fig. 10) ; contre-épreuve : acétylcholine, contraction forte.

*Le camphre.* — Nous avons utilisé le camphre soluble injectable sous forme de campho-sulfonate de soude. Nous avons fait agir successivement 10 et

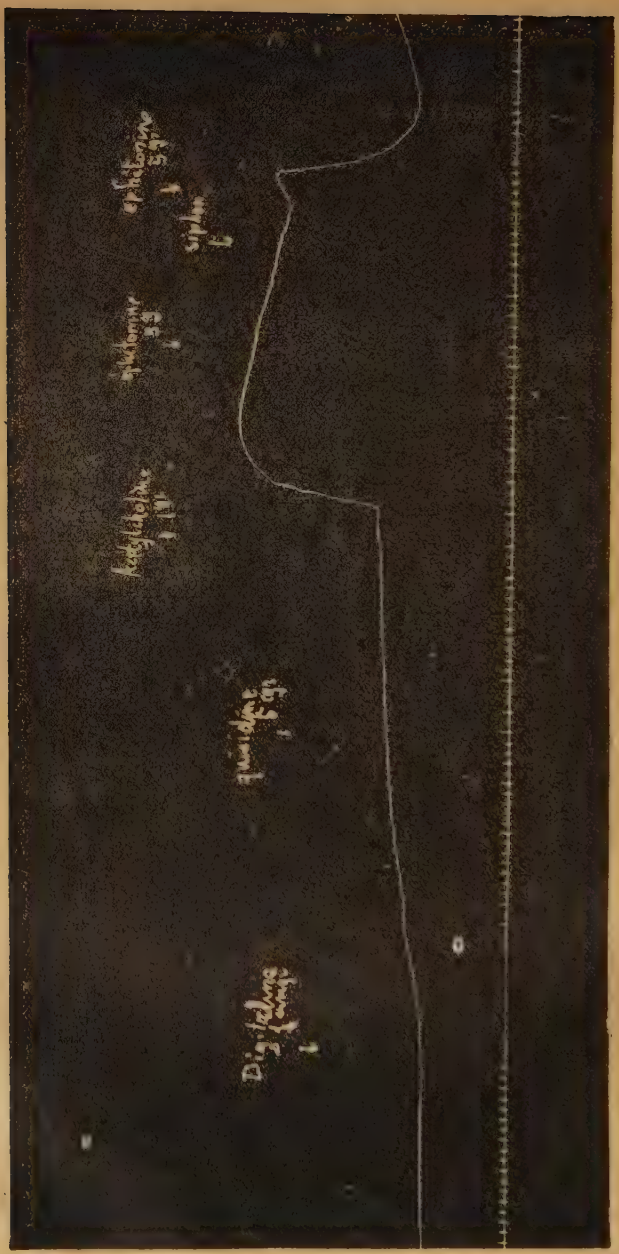

Figure 10

20 cgr. et avons obtenu une contraction légère (fig. 11).

Figure 11

F) Dépresseurs musculaires. — Dans cette catégorie de corps, toute une série de substances ont été étudiées par Macht et Ting. Elles donnent toutes un relâchement. Ce sont : *La papavérine, la chélidonine,* qui donnent un relâchement net.

*L'alcool benzylique, le benzoate de benzyl* et *l'acétate de benzyl,* qui donnent un relâchement faible.

*Le nitrite de benzyl,* qui donne un relâchement très marqué.

*La quinine,* qui donne un relâchement faible.

A cette série, nous allons ajouter l'étude de :

1. *La quinidine*, qui nous a fourni un relâchement à la dose de 5 cgr. (fig. 12). Contre-épreuve avec l'acétylcholine 1 cgr.

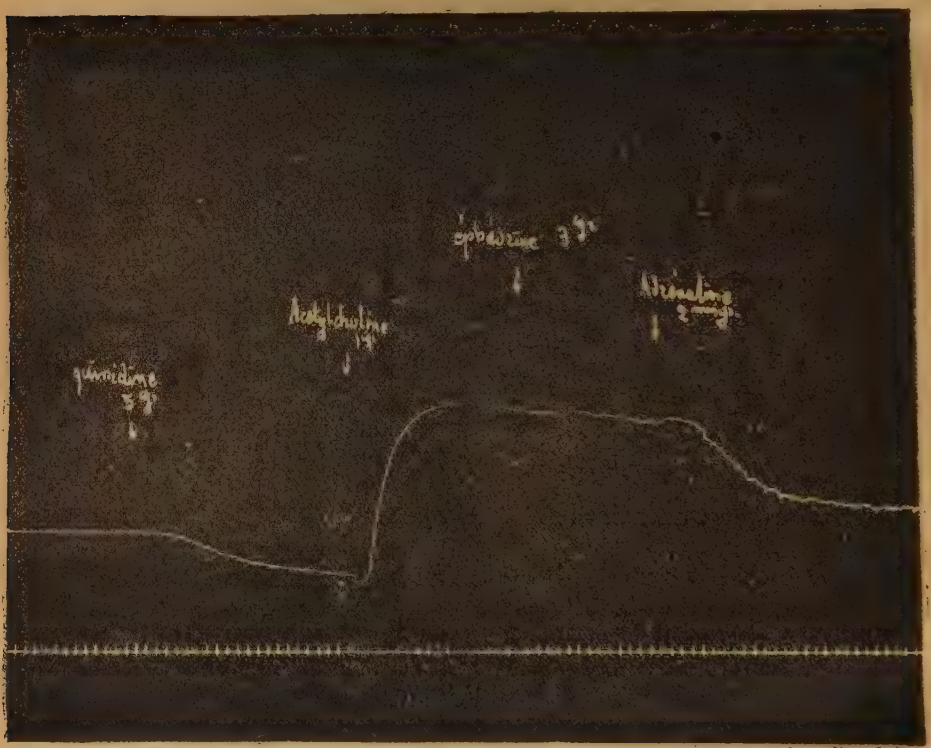

Figure 12

Sur un muscle bronchique déjà en contraction sous l'action de 1 mmgr. de digitaline, la quinidine à la même dose de 5 mmgr. reste sans action (figure 10).

2. *La cinchonidine* nous a donné un relâchement faible à la dose de 1 cgr. Contre-épreuve : action du chlorure de baryum aux doses successives de 1 et 2 cgr. (fig. 13), contraction.

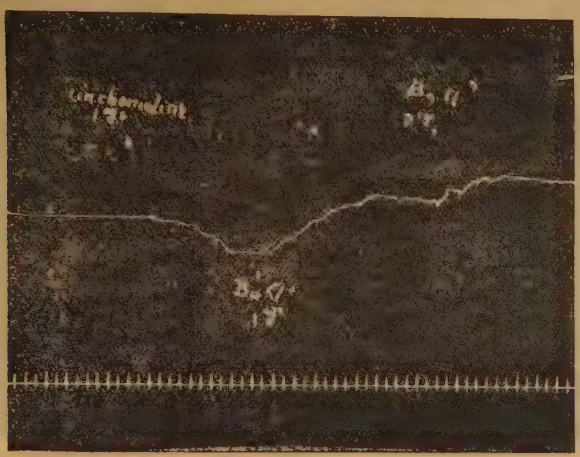

Figure 13

G. Poisons ganglionnaires. — *La nicotine, la lobéline, la gelsémine* étudiées par Macht et Ting donnent un léger relâchement.

*La conine* que nous avons essayée donne au contraire une légère contraction assez rapide avec augmentation de tonus persistante (fig. 14) à la dose de 10 cgr., une nouvelle dose de 10 cgr. fournit une deuxième contraction.

La bronche est en bon état après cette épreuve; 1 mmgr. d'alcaloïdes de la belladone fournit un relâchement.

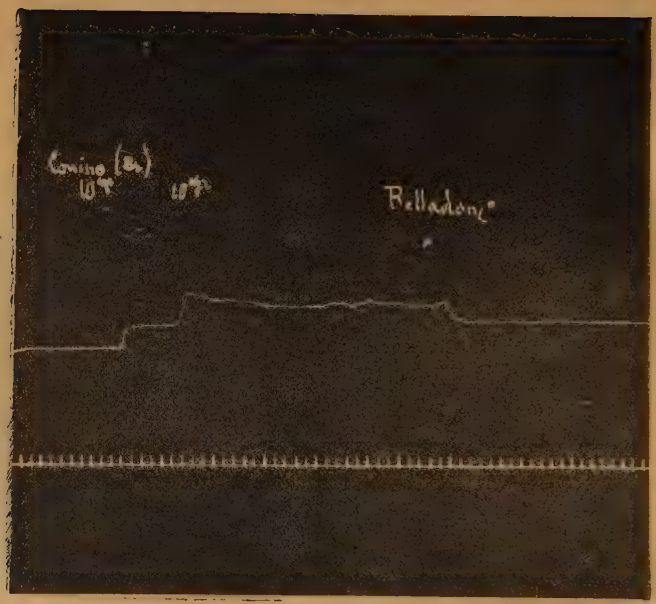


Figure 14

H. Sédatifs du système nerveux central. — *Gardénal.* — Voici un médicament fréquemment utilisé dans l'asthme, comment va-t-il se comporter en présence de la bronche isolée? Sur le muscle bronchique in vitro nous avons fait agir 5 cgr. puis 10 cgr. de gardénal (fig. 15). Celui-ci ne nous a donné aucun relâchement. Il réagit très bien ensuite avec 1 cgr. d'acétylcholine.

Voilà un fait très curieux qui nous montre que le gardénal a une action uniquement centrale qui modifie les bronches d'une façon tout à fait indirecte.

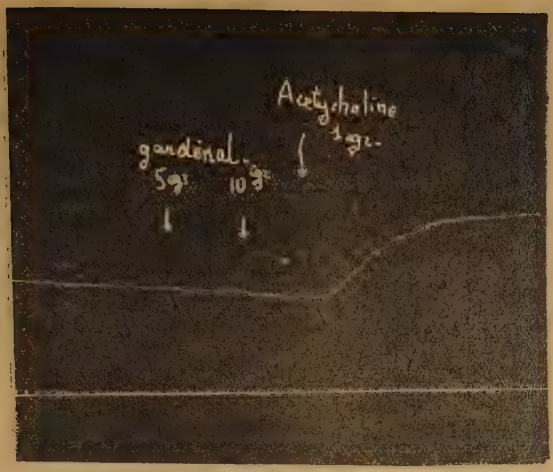


Figure 15

I. Hormones glandulaires. — On a cherché souvent, à mettre à la base de certains états asthmatiques, un dysfonctionnement endocrinien. En clinique, on a étudié l'action des extraits glandulaires chez l'asthmatique et en particulier les modifications produites sur l'équilibre vago-sympathique.

Quelle est l'action de ces hormones sur le muscle bronchique ?

*Post-Hypophyse*, étudiée par Macht et Ting elle donne une faible contraction.

*Insuline.* — L'insuline ne donne aucune réaction (fig. 16) aux doses successives de 10 et de 50 unités cliniques.

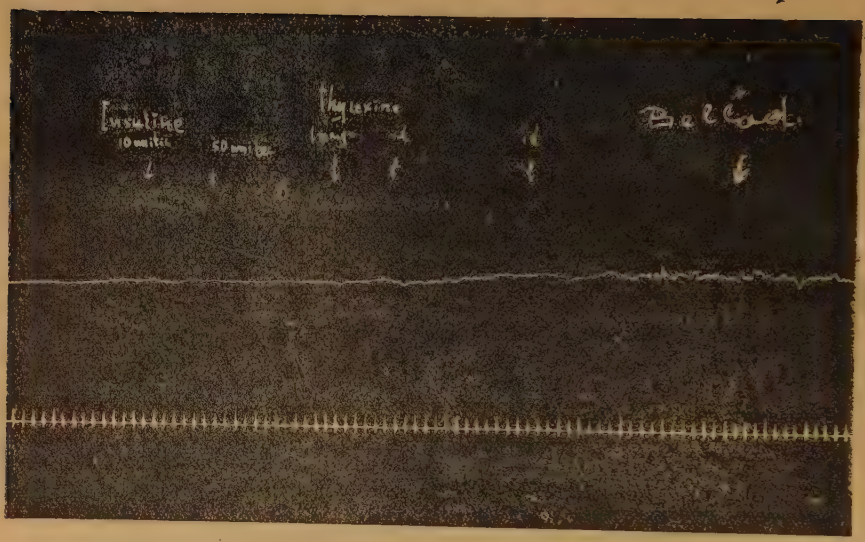


Figure 16

*Thyroxine.* — Elle donne une très légère contraction (fig. 16). Son action à la dose trois fois répétée de 1 mmgr. se traduit par une série de petites contractions suivies de relâchement, le tout aboutissant à la mort de la bronche qui ne réagit plus à 1 mmgr. d'alcaloïdes totaux de la belladone.

J. Etude de quelques autres médicaments. — 1) *Hydrastine.* — L'hydrastine à la dose de 5 mmgr. ne donne aucune réaction sur le muscle bronchique (fig. 17). Contre-épreuve : 1 cgr. d'acétylcholine donne une contraction. Cette constatation vient confirmer les données cliniques fournies par D. E.

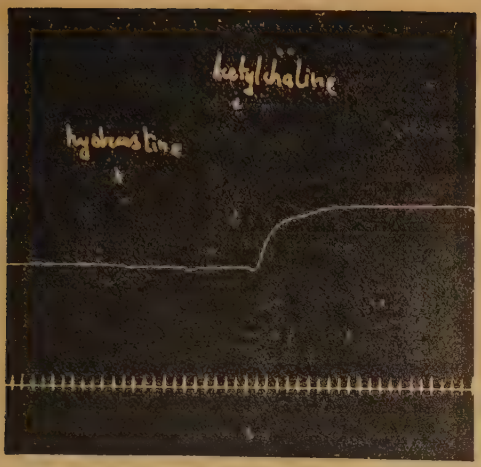


Figure 17

Jackson (54) qui a montré que l'hydrastine était sans action sur les bronchioles vivantes.

2) *Arnica.* — Ce produit ne nous a donné aucune réaction sur le muscle bronchique (fig. 8).

Pour étudier son action nous avons utilisé de la teinture d'arnica évaporée, reprise par de l'eau acidulée à l'acide tartrique et neutralisée. On a donné à cette solution le volume exact de la teinture employée. Son pH a été ramené exactement à 7,7 avec du bicarbonate de soude. On fait agir deux fois 1 cc. aucune réaction.

La bronche est très vivante, elle réagit à la belladone et au chlorure de baryum.

3) *Arsénobenzols.* — Les injections d'arsénobenzols produisent quelquefois des accidents, qui peu-

vent se présenter sous la forme d'une dyspnée asthmatiforme. Quelle peut être l'action de ce médicament sur le muscle bronchique in-vitro?

Nous avons étudié les modifications produites par le sulfarsénobenzol (fig. 18).

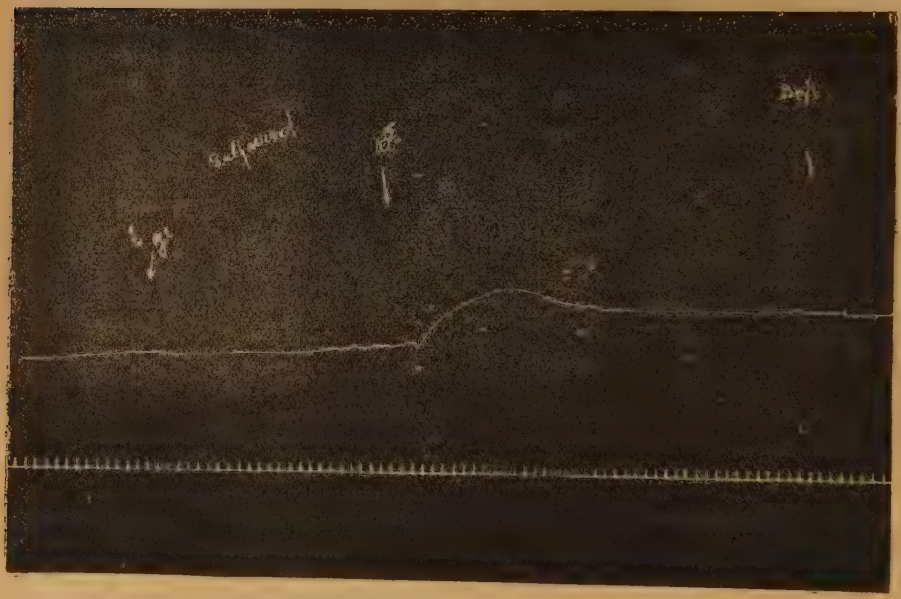

Figure 18

Si l'on ajoute aux 200 cc. de Locke 1 cgr. de sulfarsénobenzol on n'obtient aucun changement du tonus ; par contre l'addition de 10 cgr. de sulfarsénobenzol produit une contraction brusque et forte du muscle bronchique et sa mort en contracture. En effet, il ne réagit plus à l'action de 1 mmgr. d'alcaloïdes totaux de la belladone.

CHAPITRE IV

# Recherches d'Hydrologie Expérimentale

## PREMIÈRE PARTIE, HYDROLOGIE GÉNÉRALE

Nous allons étudier successivement les divers éléments qui entrent dans la constitution de l'eau minérale d'une station spécialisée dans le traitement de l'asthme comme celle du Mont-Dore. Nous étudierons séparément l'action de chacun des éléments importants qu'elle renferme avant de passer à l'étude de l'eau dans son ensemble.

A) Influence de la concentration moléculaire. Sur le muscle bronchique isolé la concentration moléculaire a une importance capitale. Un organe séparé de l'animal ne peut vivre que dans un milieu isotonique. Si, au lieu d'employer une solution de Locke isotonique, on la dilue à volume égal avec de

l'eau pure, le muscle bronchique meurt et ne donne plus aucune réaction. Donc, dans toute expérience où l'on ajoutera de l'eau minérale, il faudra rendre celle-ci préalablement isotonique avec du chlorure de sodium. On peut d'ailleurs faire cette addition sans inconvénient pour l'exactitude de l'expérience, car le chlorure de sodium ne donne, par lui-même, aucune réaction sur le muscle bronchique. Par contre, il peut modifier l'équilibre minéro-minéral. Il sera donc utile dans des expériences de contrôle, d'obtenir l'isotonie avec d'autres sels, ou utiliser des substances organiques, telles le glucose.

B) Influence de la concentration en ions H. — Voici un point particulier où nos résultats ne sont pas en accord avec ceux fournis par Macht et Ting. Ces auteurs avaient noté une contraction quand le pH de la solution utilisée passait de 7,6 à 8,6 ; de même, ils avaient une contraction quand le pH passait de 7,7 à 7,4.

L'eau du Mont-Dore ayant un pH de 6,1, nous avons voulu voir comment se comportait le muscle bronchique quand le pH passait de 7,7 à 6,1.

Pour réaliser cette expérience nous avons acidifié par tâtonnement une solution de Locke avec quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué, de telle façon que cette solution mêlée à volume égal à du Locke de pH 7,7 fournisse un mélange de pH 6,1. Dans la figure (19) notre muscle bronchique inscrit une ligne horizontale, il est placé dans 150 cen-

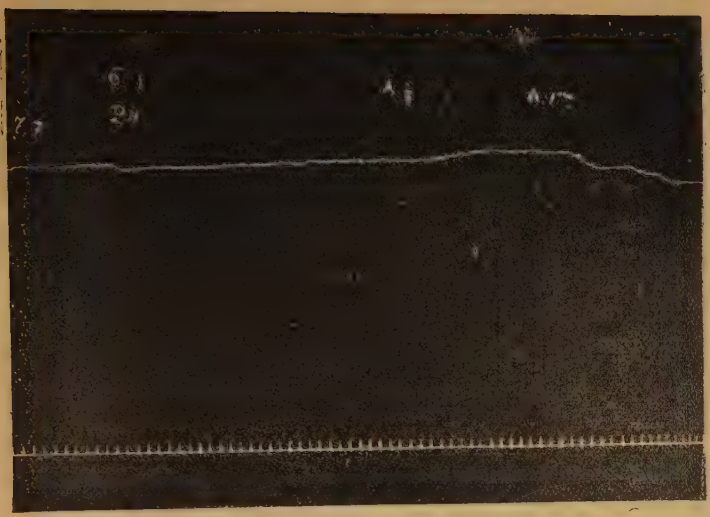

Figure 19

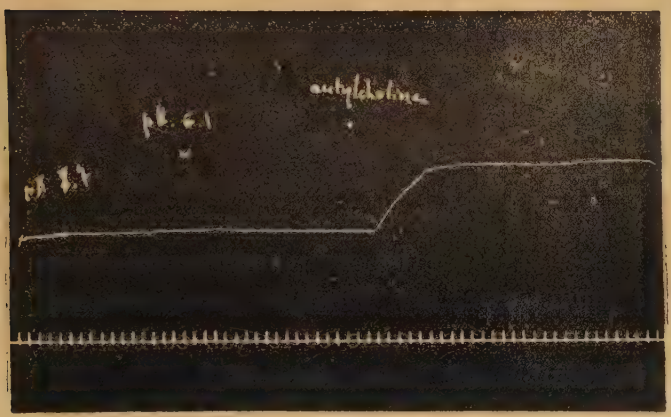


Figure 20

timètres cubes de Locke pH 7,7, on ajoute 150 centimètres de la solution que nous venons de préparer et on ne note aucune modification importante du tracé. Le muscle est en bon état parfaitement vivant, il donne un relâchement avec 1 mmgr. d'adrénaline en solution neutralisée.

Nous avons procédé à une vérification par une deuxième expérience identique (fig. 20), toujours pas de modification, le muscle est très vivant il réagit à l'acétylcholine. En résumé, il ne semble pas que des variations de pH de cet ordre de grandeur et dans ce sens aient une influence très marquée sur le muscle bronchique.

C. Action du gaz carbonique. — Ce gaz constitue la partie la plus importante (quantitativement) des gaz des sources que nous allons étudier. Comment agit-il pris isolément?

Sur un fragment de muscle bronchique isolé, placé dans 200 cc. de Locke, nous avons fait arriver un courant de $CO^2$.

En premier lieu, nous avons supprimé l'oxygène alimentant la préparation et nous l'avons remplacé par un courant $CO^2$ (fig. 21). Nous avons obtenu un relâchement assez net. Ensuite, nous avons fait arriver ensemble l'oxygène et le gaz carbonique ; le relâchement a été moins marqué.

Enfin, comme test de vitalité du muscle bronchique nous avons obtenu une contraction par l'acétylcholine.

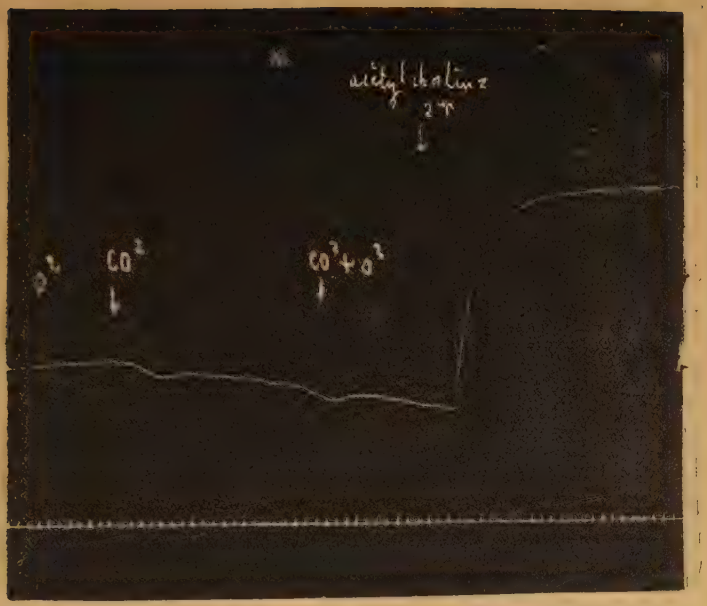


Figure 21

D) Influence des ions électro positifs. — Rappelons les résultats observés par Macht et Ting.

a) *Le potassium* qui donne un relâchement assez marqué.

b) *Le sodium*, qui est sans effet.

c) *Le baryum*, qui fournit une contraction forte et puissante.

d) *L'ammonium* qui donne une contraction mais là, il y a une cause d'erreur : l'acidité trop grande du liquide due aux ions électro-négatifs liés à $NH^4$.

e) Nous allons y ajouter l'étude du *strontium* qui nous a donné une contraction faible.

E) Influence des ions électro-négatifs. — Macht et Ting avaient déjà observé l'action.

a) *De l'ion Br.*, qui donne un relâchement.

b) *De l'ion I*, qui donne un relâchement.

c) *De l'ion* $N\,O^3$ qui est sans action.

d) *De l'ion* $N\,O^2$ qui donne un relâchement et à dose forte une contraction.

A cette étude, nous allons ajouter celle des ions Si. et As. qui constituent une partie importante des eaux minérales que nous allons expérimenter.

1). *Arsenic.* — Nous avons étudié l'action de l'arsenic, sous forme d'arséniate de soude qui est le sel le plus courant dans les eaux minérales. 2 mmgr. d'arséniate de soude sont ajoutés au 150 cc. de Locke. Ils donnent une très légère contraction. Il semble donc que l'arsenic ne soit pas le facteur antispasmodique des eaux thermales.

2) *Silice.* — Voici probablement un facteur important des eaux minérales, son action au total se traduit par un relâchement. L'eau du Mont-Dore est parmi les sources connues une de celles qui contient le plus de silice, c'est aussi celle qui donne, comme nous allons le montrer, le plus grand relâchement bronchique. Il y a là un rapprochement que l'on est tenté de faire immédiatement.

Pour étudier l'action de la silice nous avons fait dissoudre à chaud du silicate de potassium. On obtient ainsi une solution qui est très alcaline. Par ad-

dition progressive d'acide chlorhydrique dilué on ramène cette solution au pH 7,7. Il faut alors l'utiliser immédiatement car la silice colloïdale ainsi obtenue se prend vite en masse et devient inutilisable. Nous avons fait agir (fig. 25) successivement 1 centimètre cube puis 10 de la solution ainsi obtenue soit 2 cgr. et 20 cgr. de silicate environ. Avec 2 cgr. aucune réaction ne se produit, avec 20 cgr. nous avons observé, d'abord une contraction brusque suivie immédiatement d'un relâchement lent progressif assez prolongé.

F. Influence de la radio activité. — Les sources thermales que nous allons étudier sont des sources radioactives. Cette radioactivité est due à la présence du radon (Piery et Milhaud) (95). L'émanation du radium se trouve en effet dans les gaz et en solution dans l'eau minérale. C'est un gaz dont la vie est assez courte ; sa puissance diminue de 1/2 en quatre jours, suivant une formule exponentielle. En huit jours son énergie n'est plus que le quart de sa force primitive et en 21 jours son atome est détruit en totalité.

Les eaux que nous allons utiliser ont au moins 48 heures de bouteille, leur radioactivité est donc considérablement diminuée déjà, c'est là une cause d'erreur qu'il faudra éviter en reprenant ces expériences à proximité du griffon.

Nous avons étudié, sur le muscle bronchique isolé, l'action d'un corps radio actif, le mésothorium à

la concentration B de 1 microgramme par centimètre cube. Sur le tracé (fig. 26) où nous avions obtenu une contraction légère avec l'arséniate de soude nous avons fait agir successivement un microgramme puis un autre de mésothorium B, la courbe subit alors un changement de direction assez net passant de la contraction à la décontraction légère.

Ceci semble indiquer que l'action des corps radioactifs se traduit par un relachement bronchique faible.

Nous trouverons une confirmation de cette proposition en étudiant l'action de l'eau de la Bourboule prélevée en ampoules scellées par M. le professeur Pech, de Montpellier : son procédé spécial conserve à l'eau ses propriétés électriques. Nous verrons que l'eau prélevée dans ces conditions donne un relâchement bronchique particulièrement marqué sur le muscle contracté.

## DEUXIÈME PARTIE. — HYDROLOGIE SPÉCIALE

### A. Eau du Mont-Dore.

Composition. — Les eaux du Mont-Dore sont des eaux minérales thermales. La température des sources s'étage entre 38 et 45°. Ce sont des eaux gazeuses, bicarbonatées mixtes, arsénicales faibles, ferrugineuses et fortement siliceuses.

Leur minéralisation faible de 2 gr. 50 par litre les font ranger dans les oligo-métalliques.

Radio-activité. — Ce sont des eaux faiblement radioactives. Leur teneur en émanation du radium pour les différentes sources est, d'après Loisel et Castelnau (69) :

| Température | Sources | Millimicrocurie par litre |
|---|---|---|
| | Chanteurs | 0.25 |
| 43° | César | 0.53 |
| | Caroline | 0.34 |
| 45° | Madeleine | 0 39 |
| | Ramond | 0.76 |

Mais la teneur en émanation des gaz est beaucoup plus élevée, 2.65 pour la source Ramond, qui est la plus radioactive.

pH. Cette étude a été faite par Billard, Mougeot et Aubertot (11). Voici les résultats qu'ils ont obtenus :

| Sources | PH. au griffon | PH. en bouteille | PH. eau bouillie | PH. eau bouillie éventée |
|---|---|---|---|---|
| **Madeleine** | 6.1 | 6.2 | 7.8 | 8.0 |
| **Chanteurs** | 6.2 | 6.4 | 7.9 | 8.2 |
| **Ramond** | 6.3 | 6.5 | 8.0 | 8.1 |

Dans le tableau des diverses stations thermales étudiées par ces auteurs, on constate que le Mont-Dore est celle qui fournit le pH le plus acide.

Nous allons voir maintenant quelle est l'action élective des eaux du Mont-Dore prises en entier sur le muscle bronchique isolé.

### Mode d'action sur le muscle bronchique.

#### I. Muscle bronchique non contracté.

a) *Première expérience, action de l'eau du Mont-Dore pure.* — Pour cette expérience, nous avons utilisé l'eau de la source César. Cette eau se trouvait en bouteille depuis 48 heures environ. On se trouvait donc dans de bonnes conditions de travail

pH = 6,1.

Radio-activité diminuée à peine de moitié.

Température : 38°.

Le muscle bronchique étudié se trouvait dans 150 cc. de Locke, muscle très frais et en bon état. On ajoute alors 150 cc. d'eau minérale de la source César. On ne note aucune contraction ou relâchement. Le muscle bronchique isolé, n'ayant aucune vascularisation, ne peut vivre que dans un milieu

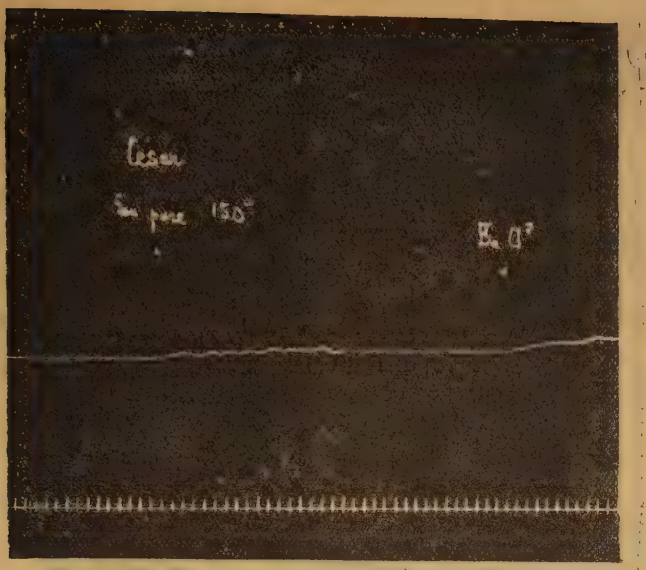

Figure 22

isotonique. Les 150 cc. d'eau minérale contenant 3 gr. de sel par litre ont détruit cette isotonie. La bronche meurt. En effet, on ajoute ensuite 1 cgr. de chlorure de baryum et l'on n'a qu'une légère contraction.

Quelle peut être l'action in vivo ? Le muscle vascularisé en contact avec les vapeurs d'eau minérale, par sa seule muqueuse, n'a plus besoin alors d'isotonie, il réagira aux substances actives de cette eau minérale. Dans quel sens se fera cette réaction ? Nous allons essayer de le voir à l'aide d'un artifice, en ajoutant du chlorure de sodium à l'eau du Mont-Dore pour la rendre isotonique.

b) *Action de l'eau du Mont-Dore isotonisée.* — Nous allons nous servir encore d'eau de la source César. Cette eau, comme toutes celles du Mont-Dore, est très complexe et faiblement minéralisée, 3 gr. de sel par litre environ. Pour savoir quelle quantité de chlorure de sodium nous devons ajouter par litre, nous allons faire appel à la cryoscopie. Le Δ de l'eau de la source César est 0,100, ce qui correspond à une minéralisation en chlorure de sodium pur d'après la loi de Raoult :

$$\Delta = 18{,}7\,\frac{C}{M} \quad \text{ou} \quad C = \frac{\Delta\, M}{18{,}7}$$

soit 3 gr. 13 de ClNa par litre.

Ce calcul, qui ramène le Δ à la molécule NaCl, n'est qu'approximatif. Nous avons donc ajouté 5 gr. 87 de chlorure de sodium pour un litre d'eau César.

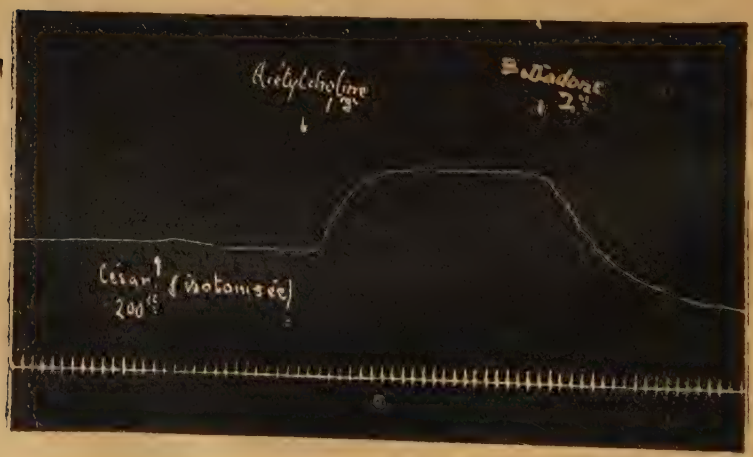


Figure 23

Notre muscle bronchique étant dans 100 cc. de Locke, au pH 7,7, nous ajoutons 200 cc. d'eau de la source César isotonisée, à 38°. On note un léger relâchement. Une cause d'erreur pourrait venir de la concentration en ions H, le pH devenant plus petit que 7,7. Mais si le pH a une action, comme l'ont montré Macht et Ting, cette action serait dans le sens de la contraction. Donc, ce relâchement léger conserve toute sa valeur.

c) *Action des gaz des eaux du Mont-Dore.* — Cette action n'a pu être étudiée ; il serait intéressant d'organiser une expérience voisine de celle faite avec $CO^2$, à proximité du griffon, par exemple avec les gaz utilisés au Mont-Dore pour la pratique courante dite des gaz thermaux. Nous espérons publier ces résultats à une date ultérieure.

d) *Action des sels totaux.* — Pour étudier cette action, nous avons fait évaporer à l'étuve à 37° un litre d'eau de la source Madeleine. Nous avons obtenu ainsi un résidu sec de 3 gr. environ que nous avons repris dans 30 centimètres cubes de Locke. Sur un muscle bronchique non contracté, nous avons fait agir successivement 5, puis 10 centimètres cubes de cette solution. Il se produit un relâchement assez marqué.

En résumé. — Sur une bronche normale ne présentant ni spasme ni contraction, l'eau du Mont-Dore ou ses sels ont une faible action de relâche-

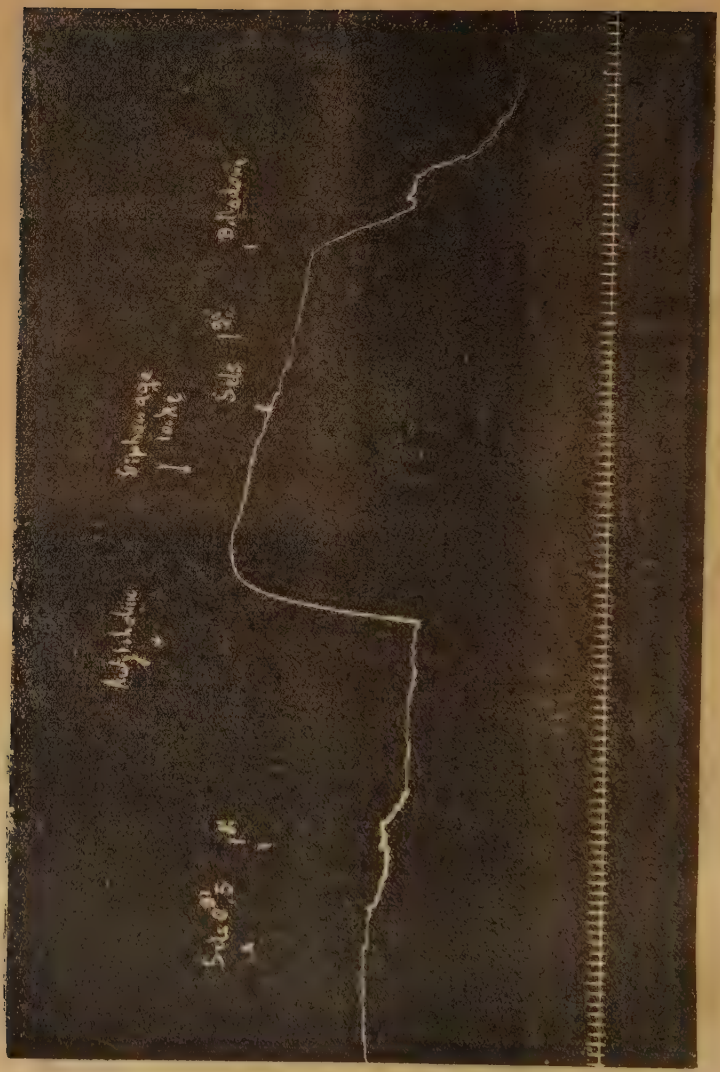

Figure 24

ment. Ce relâchement, qui, dans ce cas, présente peu d'intérêt, sera, comme nous allons le montrer maintenant, beaucoup plus marqué sur la bronche contractée ou en état de spasme. Sans grosse action sur l'individu normal, l'eau du Mont-Dore améliore et guérit l'asthmatique.

2. Bronche contractée.

a) *Action de l'eau du Mont-Dore isotonisée.* — Nous avons pris un muscle bronchique frais dans 200 cc. de Locke ; nous le faisons contracter à l'aide de 1 centigramme d'acéthylcholine réalisant ainsi un spasme artificiel, sorte de crise d'asthme expérimentale.

La contraction étant à son maximum, par siphonage, sans toucher au montage de la préparation, on enlève le Locke et l'acétylcholine en excès ; en même temps, par la partie supérieure, on fait arriver de l'eau du Mont-Dore qui remplace le Locke qui s'écoule. L'eau employée était de l'eau de la source César fraîche, reçue en grande vitesse, n'ayant pas plus de 48 heures de bouteille (son pH était de 6,1), ouverte et ramenée à l'isotonie avec 5 gr. 87 de chlorure de sodium au moment même de l'expérience. On note alors un *relâchement assez rapide très marqué* continu qui ramène la bronche à son tonus normal (fig. 25).

C'est là vraiment une action d'un gros intérêt thérapeutique, qui fournit une explication sur une des

multiples modifications produite par la cure du Mont-Dore sur le facteur de la dyspnée asthmatique.

Contre cette expérience on pourrait dire : le relâchement est produit par l'effet du lavage de la préparation et la suppression de l'acétylcholine. Non, car le lavage au Locke après siphonage de la solution acétylcholinée ne donne qu'un relâchement beaucoup plus faible, qui ne se poursuit que peu de temps et ne ramène jamais la bronche à son tonus primitif. Pour bien montrer la différence des deux relâchements, sur la même préparation, nous avons fait agir de nouveau 1 centigramme d'acétycholine, nouvelle contraction. On procède alors au siphonage de la solution que l'on remplace par du Locke à 38°, au pH 7,7. Légère décontraction qui s'arrête aussitôt. Cependant le muscle bronchique conserve encore une vitalité parfaite car si on fait agir la belladone (1 mmgr. de ses alcaloïdes totaux) on obtient un relâchement brusque très marqué.

D'ailleurs, pour bien montrer que ce deuxième lavage n'agit pas sur une bronche fatiguée, qui donne des réactions moins vives nous avons fait une autre expérience sur un muscle bronchique neuf (fig. 4), contracté avec l'acétylcholine, nous avons encore trouvé le même type de relâchement léger qui ne se poursuit pas et qui n'est en aucune façon comparable à celui produit par l'eau du Mont-Dore.

b) *Action des sels du Mont Dore* (fig. 21). — Cette action est peu marquée. Sur la bronche contractée par l'acétycholine, après un siphonage ou la solution est remplacée par du Locke nouveau, l'action de 1 gr. 50 des sels totaux prolonge simplement la durée du relâchement produit par le lavage avec la solution de Locke. Ceci nous confirme bien dans l'idée que toute eau minérale doit être utilisée sur place, avec ses sels, ses gaz et sa radioactivité propre. Les sels seuls ne prennent qu'une faible part dans l'action de l'eau totale.

A QUOI EST DUE L'ACTION DE CES EAUX PAR LE MUSCLE BRONCHIQUE ?

Pour nous, il semble que l'on doive attribuer un rôle important à la silice et à la radioactivité qui nous ont montré leur action de relâchement.

Par contre, dans l'action directe sur le muscle bronchique, le rôle de l'arsenic et du pH semble tout à fait secondaire.

Ce sont là de simples hypothèses, parfaitement incapables d'élucider l'action si complexe des eaux minérales.

B. ACTION DE L'EAU DE LA BOURBOULE (fig. 26).

La Bourboule est une station ou l'on soigne également certaines variétés d'asthme. Quelle est son action sur le spasme bronchique?

L'eau de la Bourboule contient beaucoup d'arsenic (28 mmgr. d'arséniate de soude) par litre pour

Figure 26

la source Choussy que nous allons employer ; mais comme nous l'avons montré précédemment, il ne semble pas que l'arsenic ait une grosse action sur le muscle bronchique, d'autres facteurs doivent intervenir.

Soit une bronche contractée par l'acétylcholine nous siphonons et remplaçons le liquide par de l'eau de la source Choussy pure (elle est sensiblement isotonique), portée à 38°. On obtient un relâchement. Ce relâchement plus net que celui fourni par le simple lavage au Locke est cependant moins marqué et moins prolongé que celui fourni par l'eau du Mont-Dore.

Le même relâchement est obtenu avec de l'eau prélevée suivant la technique du professeur Pech et ayant conservé ses propriétés électriques.

C. Action de l'eau de St-Honoré.

L'eau de Saint-Honoré est une eau sulfo-arsenicale qui donne de bons résultats, dans l'asthme humide en particulier. Sa minéralisation totale de 0 gr. 50 par litre exige pour notre étude qu'elle soit rendue isotonique avec 8 gr. 50 de ClNa par litre.

Sur le muscle bronchique isolé, en tonus normal son action se traduit par une très légère contraction suivie d'un relâchement aussi léger (fig. 27). Sur le muscle bronchique contracté, on obtient au contraire une relâchement assez net, légèrement inférieur à celui fourni par l'eau de la Bourboule et du Mont-Dore.

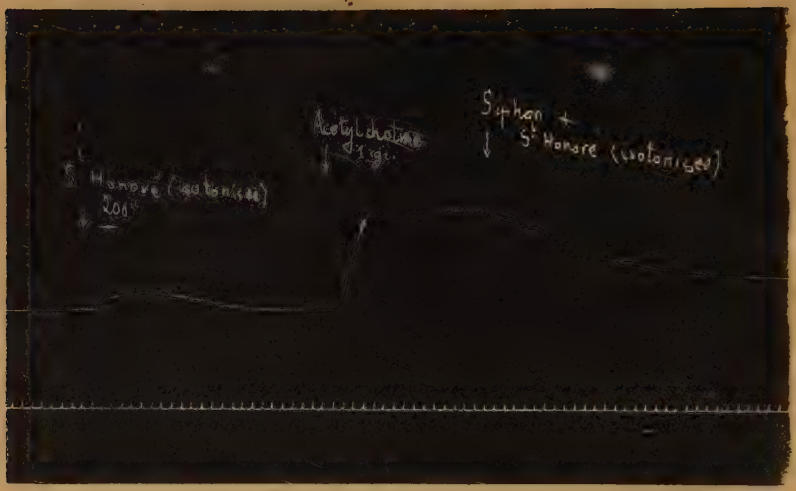


Figure 27

Nous avons opéré (fig. 27) sur un muscle contracté par l'acétylcholine en remplaçant par siphonage la solution de Locke acétylcholinée par de l'eau de St-Honoré fraîche et isotonisée. Le relâchement se produit aussitôt.

D. Eaux de Challes.

Après cette étude des eaux arsenicales et sulfo-arsenicales, nous avons voulu voir comment se comportait la bronche, en présence d'une eau sulfurée forte. Nous avons utilisé l'eau de Challes.

Cette eau avant d'être utilisée a été au préalable ramenée à l'isotonie avec 7 gr. 50 de chlorure de sodium par litre.

Si l'on ajoute 200 cc. de l'eau ainsi préparée aux

200 cc. de Locke de la préparation, on obtient un relâchement marqué (fig. 28).

On fait ensuite contracter la bronche par l'acéthylcholine et après siphonage on ajoute à nouveau de l'eau de Challes. Dans ce cas *elle ne fournit aucun relâchement*. Voici un fait très curieux. Relâchement de la bronche normale, inaction sur la bronche en état de spasme. C'est exactement l'ac-

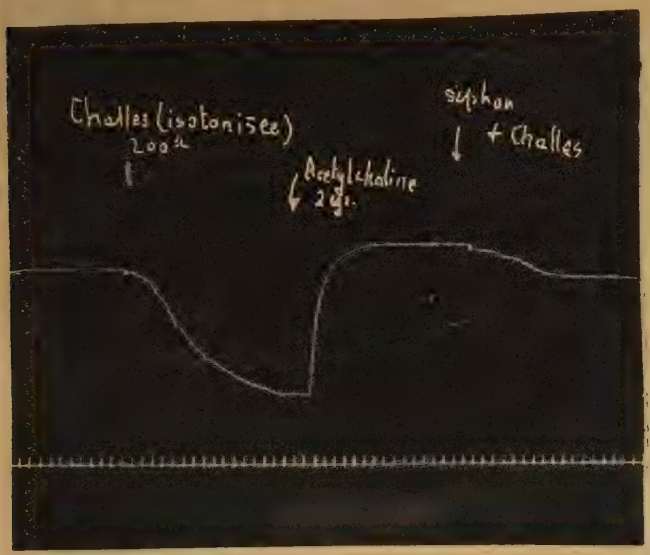


Figure 28

tion inverse de celle observée avec les eaux de La Bourboule et du Mont-Dore et de Saint-Honoré.

E. Eau de Vichy.

Enfin, pour terminer notre étude, nous avons encore expérimenté avec l'eau de Vichy. Nous vou-

lions voir si la propriété de relâchement que nous avions trouvée était commune à toutes les eaux minérales.

Nous avons fait agir 200 cc. d'eau de la source Grande Grille isotonisée.

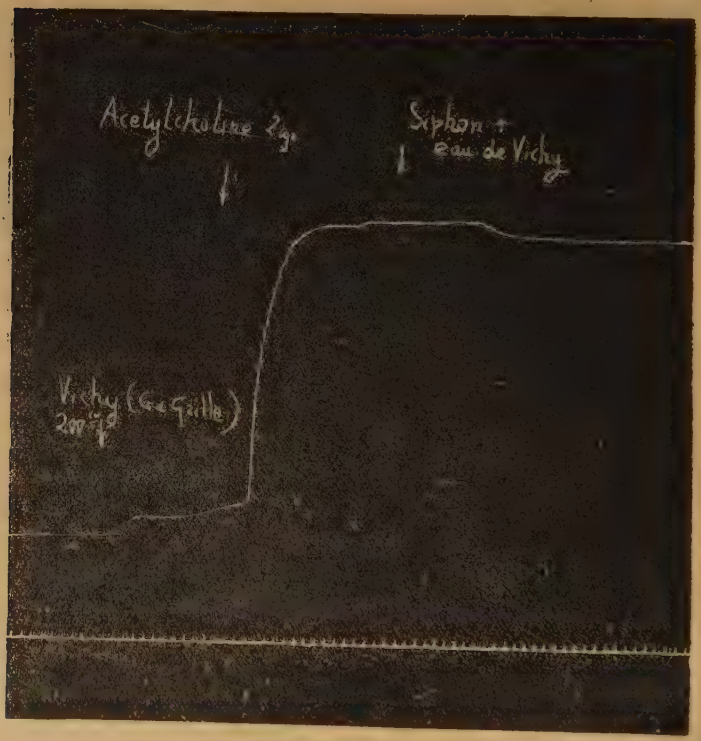


Figure 29

Sur la bronche non contractée (fig. 29) cette eau nous a donné une contraction.

Dans la même expérience, après contraction forte

de la bronche par 2 cgr. d'acétylcholine, on siphone et remplace le liquide de Locke par cette même eau de Vichy ; on ne trouve *alors aucun relâchement.*

F. En résumé.

les eaux minérales ont des actions différentes sur le muscle bronchique, certaines le contractent, d'autres le relâchent. Dans ces dernières, un groupe agit au maximum sur la bronche contractée, ce sont les stations du Mont-Dore, de la Bourboule, de Saint-Honoré, etc., tout au moins parmi les sources sur lesquelles nous avons expérimenté.

---

## CHAPITRE V

# Conclusions

Nous avons mis au point pour la première fois, en France, la technique d'étude du muscle bronchique isolé. Nos recherches nous permettent trois ordres de déductions : physiologiques, hydro-minérales et physio-pathologiques.

**1° Déductions physiologiques.**

A. En ce qui concerne l'étude physiologique du muscle bronchique la technique de la bronche isolée offre les avantages suivants :

Dans l'étude des divers produits pharmacologiques elle met en évidence les corps qui ont une action directe sur le muscle bronchique ; elle élimine les actions diverses de ces produits sur les organes voisins (vaisseaux, muscles respiratoires) et permet ainsi une analyse plus précise de leur mode d'action ; elle est en parfait accord avec les résultats obtenus en clinique.

B. Une technique impeccable est indispensable. Nous avons montré : l'importance du choix de l'animal (porc), les difficultés du transport et de la conservation du muscle bronchique (Locke alcalin, oxygéné, à température constante de 38°). La dissection et le montage n'offrent pas de grosses difficultés, un seul point important : le temps d'attente et de tension du muscle pour vaincre la contracture post mortem.

C. Les résultats physiologiques que nous avons obtenus sont de deux ordres.

a) Nous avons apporté des données nouvelles sur la physiologie du muscle bronchique, en particulier en présence des dérivés barbituriques, des éthers sels de la choline, des arsénobenzènes, etc...

Nos résultats peuvent se résumer ainsi :

1) *Les excitants du para-sympathique*, tel l'acétylcholine, produisent une contraction ; leur action est réversible avec celle de certains excitants du sympathique, tels d'adrénaline ; elle est supprimée sans réversibilité par l'action des paralysants du para-sympathique comme les alcaloïdes de la belladone.

2) *Les paralysants du para-sympathique*, type la belladone produisent un relâchement, même en présence d'excitants du para-sympathique ou de paralysants du sympathique. Leur action est supprimée par la présence d'excitants musculaires comme le chlorure de baryum.

3° *Les excitants du sympathique* (adrénaline, éphédrine naturelle ou synthétique) produisent un relâchement, action réversible pour l'adrénaline seule avec les excitants du para-sympathique. Cette action est supprimée par la présence de paralysants du sympathique comme l'ergotamine.

4) *Les paralysants du sympathique* (ergotamine) produisent une contraction même en présence d'excitants sympathiques dont ils inversent les effets. Leur action est détruite par les paralysants du vague.

5) *Les excitants musculaires* (chlorure de baryum, camphre, digitaline) produisent une contraction.

6) *Les dépresseurs musculaires*, quinine, cinchonidine, produisent un relâchement ; la quinine n'agit pas en présence de digitaline.

7) *Le gardénal*, médicament à action centrale, est sans effet sur le muscle bronchique isolé.

8) *Les arsénobenzènes* à petite dose sans action fournissent, à une dose plus forte, une contraction avec mort de la bronche.

b) Nous avons confirmé la plupart des résultats antérieurs obtenus par des physiologistes Allemands ou Américains, et nos expériences sont tout à fait en accord avec celles de Macht et de Ting. Sur quelques points nous trouvons une légère différe-

ce : les muscles bronchiques dont nous nous sommes servis se sont montrés moins sensibles aux petites variations de pH. Cependant le pH optimum reste toujours 7,6, le gaz carbonique, signalé par divers auteurs comme donnant une contraction, nous a fourni un relâchement.

**II° Déductions hydro-minérales.**

1) Parmi les facteurs présents dans les eaux minérales nous avons étudié ceux qui ont une action de relâchement sur le muscle bronchique isolé ; ce sont : la silice, le gaz carbonique et la radio-activité.

2) Les eaux du Mont-Dore, de la Bourboule et de St-Honoré, stations spécialisées pour le traitement de l'asthme ont une action de relâchement sur le muscle bronchique isolé et en *état de spasme*.

3) Cette action semble maximum avec les eaux du Mont-Dore.

4) *Restrictions.* — Il est possible que l'on obtienne des résultats différents avec des eaux fraîches à proximité de griffon.

L'eau de certaines autres sources peut donner des résultats identiques ou voisins.

L'action in-vivo est peut-être différente de celle que nous avons obtenu in-vitro.

**III° Déductions physiopathologiques.**

Nos données s'appliquent à la physiopathologie de l'asthme et sont en accord avec les résultats cliniques.

a) Les médicaments les plus courants de l'asthme sont ceux qui nous donnent un relâchement bronchique : belladone, adrénaline, éphédrine.

b) Avantages et inconvénients de chacun d'eux :

La belladone semble agir dans tous les cas.

L'adrénaline par son action rapide et forte nous paraît le médicament d'urgence. Son action n'est pas constante.

L'éphédrine à action progressive et plus lente semble être le traitement de fond.

c) *Le gardénal*, sans action sur la bronche isolée, n'est un médicament de l'asthme que par son action centrale.

d) *Action des cures hydrominérales.* — En dehors de leurs différents modes d'action indirects, les cures hydrominérales peuvent avoir une action directe sur le muscle bronchique.

Sur le muscle bronchique isolé in-vitro l'eau arrive au contact même du muscle mais cette action de contact est réalisée dans les cures thermales par divers procédés : inhalations, humage, pulvérisations, gaz thermaux, etc.

On comprend donc que le spasme bronchique de l'asthme puisse être amélioré par des cures crénothérapiques telles celles du Mont-Dore, de la Bourboule, de St-Honoré, etc.

*Vu, le Doyen,*
ROGER.

*Vu, le Président,*
MAURICE VILLARET.

*Vu et permis d'imprimer :*
*Le Recteur de l'Académie de Paris,*
CHARLÉTY.

# Bibliographie


1. Abrikossoff, A. J. — Virchow's Arch. f. path. Anat., 1904, clxxviii, 173.
2. Amatsu, H. and S. Kubota. — Kyoto Igaku Zassi, 1913, x, 301.
3. Amatsu, H. and S. Kubota. — Kyoto Igaku Zassi, 1917, xiv, 77.
4. Baehr, G. and E. P. Pick. — Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1913, lxxiv, 55.
5. Barbour, H. G. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1920, xiv, 61.
6. Barbour, H. G. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1920, xiv, 130.
7. Barbour, H. G., A. M. Hjort and F. A. Taylor. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1920, xiv, 55.
8. Barbour, H. G. and H. W. Williams. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1920, xiv, 47.
9. Barger, G. and H. H. Dale. — Journ. Physiol., 1910, xli, 19.
10. Beer, T. — Arch. f. Physiol., Supplement Bd., 1892, 101.
11. Billard, Mougeot, Aubertot. — Com. à la Soc. d'Hydrologie de Paris, 1er mars 1926.
12. le Blanc, E. and C. de Lind van Wyngaarden. — Pflüger's Arch., 1924, ccix, 601.
13. Brown, J. G. — Edind. Med. Journ., 1885, xxxi, 225.

14. Cannon, W. B., J. C. Aub and C. A. L. Binger. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1912, iii, 379.
15. Chen, K. K. and C. F. Schmidt. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1924, xxiv, 339.
16. Chen, K. K. and C. F. Schmidt. — Journ. Amer. Med. Assoc., 1926, lxxxvii, 836.
17. Cow, D. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1914, v, 341.
18. Cow, D. — Lancet, 1915, i, 1147.
19. Dale, H. H. — Journ. Physiol., 1906, xxxiv, 163.
20. Dale, H. H. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1914, vi, 147.
21. Dixon, W. E. and T. G. Brodie. — Journ. Physiol., 1903, xxix, 97.
22. Dreser, H. — Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1890, xxvi, 237.
23. Einthoven, W. — Pflüger's Arch., 1892, li, 367.
24. Elliott, T. R. — Journ. Physiol., 1905, xxxii, 401.
25. Mc Fadyean, J. — Journal of comparative pathologie and therap., x, 1, 1897.
26. Franck. — Fonction motrice du cerveau, Paris, 1887.
27. Franklin, K. J. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1925, xxvi, 227.
28. Froelich, A. and E. P. Pick. — Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1913, lxxiv, 92.
29. De Gamrat. — Rev. Méd. Suisse Rom., 1909.
30. Golla, F. L. and W. L. Symes. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1913, v, 87.
31. Golla, F. L. and W. L. Symes. — Journ. Physiol., 1913, xlvi, xxxviii.
32. Golla, F. L. and W. L. Symes. — Journ. Physiol., 1913, xlvi, xxxviii.
33. Grossmann, M. — Zeitschr. f. klin. Med., 1887, xii, 550.
34. Hanzlik, P. J. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1915, vi, 596.

35. Hanzlik, P. J. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1915, vii, 99.
36. Hanzlik, P. J. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1920, xv, 236.
37. Hanzlik. — Journ. A. M. A., 1920, 1393.
38. Hanzlik, P. J. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1921, xviii, 63.
39. Hanzlik, P. J. — Amer. Journ. Physiol., 1925, lxxii, 558.
40. Hanzlik, P. J. and H. T. Karsner. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1919, xiii, 173.
41. Heinekamp, W. J. R. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1925, xxvi, 385.
42. Huber, H. L. and K. K. Koessler. — Arch. Int. Med., 1922, xxx, 689.
43. Husten, K. — Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., 1921, lxviii, 496.
44. Huckert, G. — Die Muskulatur des Bronchialbaumes. Inaug. Diss., Marburg, 1913.
45. Hutyra F. and Marek, J. — Spezielle Path. und therapie der Haustiere, Jena, 1909.
46. Ingals, E. F. — Journ. Amer. Med. Assoc., 1905, xlv, 1302.
47. Itami, S. — Journ. Physiol., 1912, xlv, 338.
48. Jackson, C. — Trans. Amer. Laryngol. Assoc., 1918, 319.
49. Jackson, C. — Bronchoscopy and Esophagoscopy, 2nd ed., W. B. Saunders Co, Phila, et London, 1927.
50. Jackson, D. E. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1912, iv, 1.
51. Jackson, D. E. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1912, iv. 59.
52. Jackson, D. E. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1912, iv. 291.

53. Jackson D. E. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1913, v. 479.
54. Jackson, D. E. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1914, vi, 57.
55. Jackson, D. E. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1914, v, 519.
56. Jackson, D. E. and C. A. Mills. — Journ. Lab. and Clin. Med., 1919, v, 1.
57. V. Jagie, N. — Berl. klin. Wochenschr., 1909, xlvi, 583.
58. Januschke, H. and L. Pollak. — Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1911, lxvi, 205.
59. Kahn, R. H. — Arch. f. Physiol., 1907, 398.
60. Kleitman, N. — Amer. Journ. Physiol., 1922, lx, 203.
61. Kolls, A. C. and E. M. K. Geiling. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1924, xxiv, 67.
62. Küttner, C. — Arch. f. path. Anat., 1878, lxxiii, 476.
63. Laidlaw, P. P. — Journ. Physiol., 1910, xl, 480.
64. Langer, C. — Lehrbuch der Anatomie des Menschen, 1865.
65. Lazarus, J. — Arch. f. Physiol., 1891, 19.
66. Lefort, L. — Recherches sur l'anatomie du poumon chez l'homme, Paris, 1859.
67. Lintz, W. — N.-Y. Med. Journ., 1923, cxvii, 729.
68. Loeschke, H. — Beiträge z. path. Anat. u. z. allg. Path., 1921, lxviii, 213.
69. Loisel et Castelnau. — Radioactivité des eaux minérales. — Presse Médicale, 10 mai 1922.
70. Mc Dermott, H. E. — Can. Med. Assoc. Journ., 1926, xvi, 422.
71. Macht, D. I. Journ. of pharm. and Exper. Therap., vi, 1, 1914, 13.
72. Macht. — Bul. Jonhs. Hopkings Hosp., 1914, 278.
73. Macht. — Journ. Pharm. and exp therap., 1917, 427.

74. Macht and Hooker. — Journ. Pharm. and exp. therap., 1917, 63.

75. Macht, D. I. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1918, xi, 176.

76. Macht, D. I. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1918, xi, 389.

77. Macht, D. I. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1918, xi, 419.

78. Macht, D. I. — South. Med. Journ., 1919, xii, 367.

79. Macht, D. I. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1919, xiii, 509.

80. Macht, D. I. — Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1921, xviii, 177.

81. D. I. Macht and Giu-Chin-Ting. — Reponses to drugs of excised bronchies from normal and deaseased animal. — Journ. of Pharm. and. exp. therap. (1921), tome 18, pg. 111.

82. D. I. Macht and Giu-Chin-Ting. — A study of antispasmodic drugs on the bronchus. — Journ. of pharm. and. exp. therap. (1921), tome 18, pg. 373.

83. Macklin, C. C. — Amer. Journ. Anat., 1925, xxxv, 303.

84. Charles Clifford Macklin. — Physiological review, vol. IX, n° 1. — La musculature des bronches et des poumons.

85. Mason, E. C. and B. S. Pieck. — Journ. Lab. Clin. Med., 1920, vi, 62.

86. Miller, T. G. — Amer. Journ. Med. Sci., 1925, clxx, 157.

87. Miller, T. G. — Ann. Clin. Med., 1926, iv, 713.

88. Miller, W. S. — Radiology, 1925, iv. 173.

89. Mohler, J. R., and Washburn, H. J. — U. S. Dept. of agriculture, Farmers' Bull., 781, 1917.

90. Munns, G. F. and C. A. Aldrich. — Journ. Amer. Med. Assoc., 1927, lxxxviii, 1233.
91. Pal, J. — Deutsch. med. Wochenschr., 1912, 5.
92. Pal, I. — Wien. med. Wochenschr., 1913, 17.
93. Pal, I. — Arch. gén. de méd., 1913, vi, 69.
94. Park, E. A. — Journ. Exper. Med., 1912, 558.
95. Piery et Milhaud. — Eaux minérales radio actives (Douin, 1923).
96. Porcelli-Titone, F. — Arch. Ital. de Biol., 1914, lxi, 396.
97. Porcelli-Titone, F. — Pflüger's Arch., 1914, clv, 77.
98. Pottenger, F. M. — Amer. Journ. Med. Sci., 1924, clxvii, 203.
99. Pottenger, F. M. — Ann. Clin. Med., 1924, ii, 187.
100. Prevost, J. L. et J. Saloz. — Arch. internat. d. Physiol., 1909, viii, 326.
101. Prevost and Saloz. — Arch. int. de physio., 1910, 327.
102. Reinberg, S. A. — Brit. Journ. Radiol., 1925, xxx, 451.
103. Rittmann, R. — Wien. med. Wochenschr., 1924, 2058.
104. Roca, J. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1921, xviii, 1.
105. Roy, C. S. and G. Brown. — Journ. Physiol., 1885, Proc. Soc. of Physiol., xxi.
106. Ruhrah, J. — Amer. Journ. Med. Sci., 1921, clxi, 32.
107. Schultz, W. H. and H. E. Jordan. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1911, ii, 375.
108. Stewart, G. N. and J. M. Rogoff. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1921, xvii, 227.
109. Symes, W. L. and F. L. Golla. — Journ. Physiol., 1914, xlix, lv.
110. Symes, W. L. — Brit. Med. Journ., 1915, ii, 12.
111. Tainter, M. L. — Journ. Pharm. Exper. Therap., 1926, xxx, 162.
112. Titone. — Pflüger's Arch., 1914, 77.

113. Thomas, W. S. — Amer. Journ. Med. Sci., 1926, clxxi, 719.
114. Trendelenburg, P. — Zentralbl. f. Physiol., 1912, xxvi, 1.
115. Trendelenburg, P. — Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1912, lxix, 79.
116. Weber, E. — Arch. f. Physiol., 1914, lxiii, 154.
117. Woloshin, B. — N.-Y. Med. Journ., 1920, cxii, 403.

# Table des Matières


Pages

AVANT-PROPOS ..... 11

CHAPITRE I. — Historique ..... 12

*Procédés et méthodes d'exploration du muscle bronchique. Résultats.*

A. Constricteurs ..... 17
B. Dilatateurs ..... 20

*Méthode directe.*

A. *Technique* ..... 24
B. *Résultats.* ..... 26
(1) Considérations physiologiques ..... 26
(2) Résultats pharmacodynamiques ..... 29
a. Sympathique ..... 29
b. Parasympathique ..... 29
c. Ganglions ..... 30
d. Muscles ..... 30
e. Opium ..... 31
f. Anesthésiques locaux ..... 32
g. Dérivés puriques ..... 32
h. Ions. ..... 35
C. *Différences avec les bronches d'animaux malades* ..... 39
(1). Résultats ..... 39
(2). Discussion ..... 43
(3). Muscle bronchique dans l'asthme ..... 45
D. *Critiques* ..... 46

CAHPITRE II. — *Technique* ..... 49

(1) Animal ..... 49
(2) Partie utilisée ..... 50
(3) Transport ..... 51
(4) Conservation au Laboratoire ..... 52
(5) Montage de la préparation ..... 52
(6). Milieu liquide ..... 54
(7) Enregistrement ..... 56

CHAPITRE III.

*Recherches physiologiques et pharmaco-dynamiques.*

A. Excitants du para-sympathique..... 57
B. Paralysants du para-sympathique..... 58
C. Excitants du sympathique..... 59
D. Paralysants du sympathique..... 62
E. Excitants musculaires..... 64
F. Dépresseurs musculaires..... 67
G. Poisons ganglionnaires..... 69
H. Sédatifs du système nerveux central..... 70
I. Hormones glandulaires..... 71
J. Arsenobenzènes..... 72

CHAPITRE IV.

*Recherches d'Hydrologie expérimentale.*

*1re Partie. Hydrologie générale.*

A. Influence de la concentration moléculaire..... 75
B. Influence de la concentration en ions H..... 76
C. Influence du gaz carbonique..... 78
D. Influence des ions électro-positifs..... 79
E. Influence des ions électro-négatifs..... 80
F. Influence de la radio-activité..... 81

*2e Partie. Hydrologie spéciale.*

A. *Eau du Mont-Dore*..... 83
Compositions..... 83
Radio-activité..... 83
pH..... 83
Mode d'action sur le muscle bronchique..... 84
(1) Non contracté..... 84
(2) Contracté..... 89
B. *Eau de la Bourboule*..... 91
C. *Eau de Saint-Honoré*..... 93
D. *Eau de Challes*..... 94
E. *Eau de Vichy*..... 95
F. *Résumé*..... 97

CHAPITRE V. *Conclusions.*

I. *Déductions physiologiques.*

A. Avantages de la méthode directe..... 99
B. Technique..... 100
C. Résultats..... 100
(a) Données nouvelles..... 100
(b) Confirmation ou infirmation de résultats anciens 101

II. *Déductions hydro-minérales.*

(1, 2, 3) Résultats positifs..... 102
(4) Restrictions ..... 102

III. *Déductions physio-pathologiques dans l'asthme.*

(a) Médicaments à action directe..... 103
(b) Leurs avantages..... 103
(c) Le gardénal..... 103
(d) Les cures thermales..... 103

VI. *Bibliographie.* ..... 105

VII. *Table des Matières*..... 113

Limoges, Imprimerie Commerciale Perrette